EINPHASENBESTIMMUNGEN DES FAKTORS VIII BEI 122 KONDUKTORINNEN DER HÄMOPHILIE A IM HINBLICK AUF IHRE DIAGNOSTIK, GENETIK UND PATHOPHYSIOLOGIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

KLAUS MICHAEL STÜRMER

aus

BONN

BONN 1976

EINPHASENBESTIMMUNGEN DES FAKTORS VIII BEI 122 KONDUKTORINNEN DER HÄMOPHILIE A IM HINBLICK AUF IHRE DIAGNOSTIK, GENETIK UND PATHOPHYSIOLOGIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

KLAUS MICHAEL STÜRMER

aus

BONN

BONN 1976

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. H. E g l i
2. Gutachter: Professor Dr. N. Lang

Tag der mündlichen Prüfung: 23.9.1976

Aus dem Institut für Experimentelle Hämatologie und Bluttransfusionswesen der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. H. E g l i

UNIV. LEIDEN BIBL.

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Meiner lieben Frau für ihre große Geduld
und Hilfe bei dieser Arbeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523713_0010

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	8
1. Die Hämophilie A	9
1.1. Definition der Hämophilie A	9
1.2. Geschichte der Hämophilie	1o
1.2.1. Hämophilie A und B	1o
1.2.2. v.Willebrand-Jürgens'sche Krankheit	14
1.3. Bedeutung des Faktors VIII für die Blutgerinnung	16
1.4. Eigenschaften des Faktors VIII	19
1.5. Bildungsort des Faktors VIII	2o
1.6. Normalwerte der Faktor VIII-Aktivität	26
1.7. Beeinflussung der Faktor VIII-Aktivität	28
1.8. Pathophysiologie der Hämophilie A	37
1.9. Genetik der Hämophilie A	45
1.1o. Schweregrade, Klinik, Therapie und Prognose der Hämophilie A	5o
1.11. Häufigkeit der Hämophilien	54
2. Die Konduktorin der Hämophilie A	55
2.1. Definition und Einteilung der Konduktorinnen	55
2.2. Spezielle Genetik der Konduktorin	57
2.3. Bisherige Untersuchungen zur Erkennung von Konduktorinnen der Hämophilie A	64
3. Eigene Untersuchungen	77
3.1. Untersuchter Personenkreis	77
3.2. Durchgeführte Untersuchungen	78
3.2.1. Methoden	78
3.2.2. Reagenzien	8o
3.2.3. Gewinnung, Aufbereitung und Lagerung des Plasmas von Konduktorinnen	82
3.2.4. Zeitliche Folge der Untersuchungen	82
3.3. Statistische Auswertung	84

Seite

4. Ergebnisse 86

4.1. Tabellarische Darstellung der Meßwerte bei 122 Konduktorinnen 86

4.2. Einstufenbestimmungen des Faktors VIII bei 57 sicheren Konduktorinnen 1o2

4.2.1. Bestimmung mit künstlichem Mangelplasma sofort nach der Blutentnahme 1o4

4.2.2. Bestimmung mit Hämophiliemangelplasma I (Faktor VIII $<1\%$) sofort nach der Blutentnahme 1o6

4.2.3. Bestimmung mit künstlichem Mangelplasma nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei $-4o^{o}C$ 1o8

4.2.4. Bestimmung mit Hämophiliemangelplasma I nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei $-4o^{o}C$ 11o

4.2.5. Bestimmung mit Hämophiliemangelplasma II (Faktor VIII 1-2 %) nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei $-4o^{o}C$ 112

4.2.6. Mittelwerte der durchgeführten 5 Faktor VIII-Bestimmungen bei sicheren Konduktorinnen 114

4.2.7. Einfluß von Antikonzeptiva und Menopause 116

4.2.8. Vergleich der Untersuchungen mit verschiedenen Mangelplasmen 119

4.2.9. Einfluß des Einfrierens der Konduktorinnenplasmen bei $-4o^{o}C$ 129

4.2.1o. Diagnostische Aussagekraft 133

4.3. Einstufenbestimmungen des Faktors VIII bei 23 wahrscheinlichen Konduktorinnen 139

4.4. Einstufenbestimmungen des Faktors VIII bei 42 möglichen Konduktorinnen 142

4.5. Synopse der Faktor VIII-Werte bei allen 122 untersuchten Konduktorinnen 148

Seite

4.5.1. Verteilung der Faktor VIII-Werte 148
4.5.2. Faktor VIII und Lebensalter 151
4.5.3. Faktor VIII und Schwangerschaft 153
4.5.4. Faktor VIII bei direkten weiblichen Verwandten 155
4.6. Vergleich des Faktors VIII mit anderen Gerinnungsparametern 158
4.6.1. Faktor VIII und Restprothrombin im Serum 158
4.6.2. Faktor VIII und Thrombelastogramm 160
4.6.3. Faktor VIII und Faktor V 166
4.6.4. Faktor VIII und Prothrombin 166

5. Besprechung der Ergebnisse 168

5.1. Diagnostische Sicherheit bei der Konduktorinnenuntersuchung mit Faktor VIII-Einstufenmethoden 168
5.2. Vergleich der verschiedenen angewandten Faktor VIII-Einstufenmethoden 180
5.3. Blutungsanamnese und andere Hämostaseparameter bei Konduktorinnen 185
5.4. Exogene und endogene Beeinflussungen der Faktor VIII-Aktivität 187
5.5. Genetik von Konduktorinnen der Hämophilie A 192
5.6. Empfehlungen zur Diagnostik von Konduktorinnen 199

6. Zusammenfassung 202

7. Verzeichnis der Tabellen 205

8. Verzeichnis der Abbildungen 207

9. Literaturverzeichnis 210

Einleitung

Weibliche Familienangehörige Hämophiler stellen Ärzten immer wieder die Frage, ob ihre Kinder auch die Hämophilie erben können. Diese Frage ist von unbestreitbarer Bedeutung für die Fragenden: Sollen sie kinderlos bleiben oder muß eine bereits schwangere Frau dem Tag der Geburt ihres Kindes mit besonderer Sorge entgegensehen? Aus eigener Anschauung bei ihren Brüdern, Vettern oder Neffen kennen diese Frauen meist sehr genau das Schicksal, das die Hämophilie beinhaltet.

Diese Fragen stellen sich im Hinblick auf die speziellen genetischen Besonderheiten der Hämophilie, nach denen zwar nur Männer manifest erkranken, Frauen aber die mit dem X-Chromosom vererbte Erkrankung ebenso in ihrem Erbgut weitergeben. Bisher kann nur von Töchtern Hämophiler mit Sicherheit gesagt werden, daß sie die Krankheit übertragen, also eine Konduktorin sind. Schwestern, Cousinen oder Nichten von Hämophilen kann bisher nur die statistische Wahrscheinlichkeit, eine Konduktorin zu sein, mitgeteilt werden.

Von Konduktorinnen ist allerdings bekannt, daß man in vielen Fällen bei ihnen eine erniedrigte Faktor VIII-Aktivität im Plasma finden kann, die jedoch höher liegt als bei manifest erkrankten Männern, so daß bei den Konduktorinnen noch eine ausreichende Blutgerinnung möglich ist, die sie nicht von erblich gesunden Frauen unterscheidet. Diese erniedrigte Faktor VIII-Aktivität im Plasma von Konduktorinnen soll in der vorliegenden Arbeit an Hand von Blutproben von 122 solcher Frauen mit einer Faktor VIII-Einphasenbestimmung näher untersucht werden und mit anderen Gerinnungsparametern, anamnestischen Fakten und der Genetik in Beziehung gesetzt werden. So soll versucht werden, sichere Kriterien zu erhalten, um Überträgerinnen der Hämophilie A von erblich gesunden Frauen zu unterscheiden, solange eine Genanalyse diese Aussage hinsichtlich der Hämophilie noch nicht liefern kann. Dann könnte vielen Angehörigen Hämophiler die Gewißheit oder zumindest eine hohe Wahrscheinlichkeit gegeben werden, daß sie die Krankheit nicht übertragen, und den anderen

eine Entscheidungshilfe für ihre individuelle Lebensgestaltung.

Zum Verständnis der Konduktorinnenproblematik scheint eine genaue Kenntnis der Synthese und Regulation des Faktors VIII sowie der Pathophysiologie und Genetik der Hämophilie notwendig. Daher soll auf diese Punkte im Rahmen dieser Arbeit besonderer Wert gelegt werden und auf Grund der vorliegenden Literatur wie auch der eigenen Untersuchungsergebnisse eine umfassende Darstellung dieser Problematik versucht werden. So wird eine Hypothese zur Synthese und Regulation des Faktors VIII unter Berücksichtigung von Hämophilie A und der v.Willebrand'schen Erkrankung aufgestellt.

1. Die Hämophilie A

1.1. Definition der Hämophilie A

Die Hämophilie A ist eine angeborene hämorrhagische Diathese mit X-chromosomal rezessivem Erbgang, deren plasmatischer Gerinnungsdefekt auf einem Mangel an Faktor VIII-Aktivität beruht. Ursache ist wahrscheinlich eine Fehlproduktion des Faktors VIII in der Leber, offenbar verbunden mit einer mangelnden Speicherfunktion der Milz. Die Krankheit geht mit einer lebenslangen Neigung zu schweren spontanen und posttraumatischen Blutungen einher. Sie befällt mit Ausnahme vereinzelter homozygoter Frauen aus der Ehe eines Bluters mit einer Konduktorin ausschließlich das männliche Geschlecht.

1.2. Geschichte der Hämophilie

1.2.1. Hämophilie A und B

Die klassische Hämophilie hat durch ihre eindrucksvolle Symptomatik, ihren Vererbungsmodus und ihr Auftreten in europäischen Königshäusern seit Königin Viktoria von England immer in besonderem Maße das Interesse von Ärzten, Genetikern, Gerinnungsphysiologen und eines breiten Laienpublikums erregt.

Historisch gesehen scheint die Hämophilie offenbar in vorchristlicher Zeit unbekannt gewesen zu sein. Weder in assyrischen und ägyptischen noch in chinesischen medizinischen Aufzeichnungen ab 2ooo - 3ooo v.Chr. lassen sich Hinweise auf eine erbliche Blutungsneigung finden, obwohl beim Stand der damaligen Medizin auf chirurgischem Gebiet solche Blutungen sicher hätten auffallen müssen.

Darauf weist HECHT (1966) in einer ausführlichen Übersichtsarbeit zur Geschichte der Hämophilie hin, wobei er sich vorwiegend auf die Dissertationen ROTHSCHILDS (1882) und SOMMERLADS (1927) und die Monographie SCHLOESSMANNS (193o) stützt.

Die ersten Hinweise auf die Hämophilie fand ROTHSCHILD in der babylonischen Ausgabe des Talmud aus dem 5.Jahrhundert n.Chr.: "Wenn ein Weib seinen ersten Knaben hat beschneiden lassen und er ist gestorben, einen zweiten und er ist gestorben, so soll sie den dritten nicht beschneiden lassen."

Damals war also schon der Erbgang der Hämophilie bekannt, daß nämlich die Mutter die Überträgerin der Krankheit ist. Daher wird auch der Vater nicht erwähnt, wie es sonst bei Berichten über die Beschneidung üblich ist. Eine sichere Konduktorin war demnach durch zwei hämophile Söhne charakte-

risiert. Daß auch die Schwestern einer sicheren Konduktorin die Krankheit übertragen können, war ebenfalls bekannt: "Ein Knabe darf auch nicht beschnitten werden, wenn zwei Söhne seiner Tante mütterlicherseits bei der Beschneidung gestorben sind."

Darauf, daß der Vater für die Vererbung der Hämophilie eine untergeordnete Rolle spielt, weist in diesem Zusammenhang der Talmudgelehrte MAIMONIDES (1135 - 1204) hin: "Ein Knabe, dem zwei Brüder mütterlicherseits - auch wenn sie von verschiedenen Vätern stammen - bei der Beschneidung gestorben sind, darf nicht beschnitten werden."

Erst von dem 1107 in Cordoba gestorbenen arabischen Arzt ALBUKASSIM KHALET EBN ABBAS stammt der nächste Bericht über eine Familie mit Blutungen bei männlichen Familienangehörigen, den NASSE (1820) auffand, ohne die Familie geographisch lokalisieren zu können. Der Rabbiner SUSSLIN berichtete dann 1571 aus Frankfurt von einer Hämophilie in einer jüdischen Familie.

Aus all dem erwägt HECHT, gestützt auf Beobachtungen ROTHSCHILDS bei jüdischen Familien, ob die Hämophilie nicht jüdischen Ursprungs ist und durch die Abgrenzung der jüdischen Bevölkerung erst später in den europäischen Raum eingedrungen ist. Dies würde allerdings Spontanmutationen ausschliessen, wie sie z.B. BITTER (1963) postuliert, da nach seinen Berechnungen die Bluterkrankheit andernfalls schon ausgestorben wäre.

Die Hämophilie blieb den Ärzten des Mittelalters als eigenständige Krankheit verborgen. Selbst ein erst von Mc KUSICK (1962) aufgefundener Bericht der amerikanischen Wochenschrift 'Salem Gazette' vom 22.3.1791 fand keine ärztliche Würdigung zu jener Zeit. Dort wurde von 6 Brüdern derselben Mutter berichtet, die wahrscheinlich an Wundblutungen gestorben waren.

Der Vater hatte später mit seiner zweiten Frau gesunde Söhne.

Einen ersten Bericht über eine große Bluterfamilie schrieb der amerikanische Arzt OTTO (1803) und konnte den Ursprung der Krankheit in England lokalisieren. Er erkannte auch die Konduktorinneneigenschaft der Frauen richtig, die HAY (1813) genauer formulierte: "None but males are bleeders, whose immediate children are not so, and whose daughters only have sons thus disposed."

NASSE (1820) definierte die Vererbung der Bluterkrankheit so: "...die Frauen aus jenen Familien übertragen von ihren Vätern her, auch wenn sie an Männer aus anderen, mit jener Neigung nicht behafteten Familien verheiratet sind, ihren Kindern die Neigung; an ihnen selbst und überhaupt an einer weiblichen Person jener Familie äußerte sich eine solche Neigung niemals."

HOPFF (1828) schrieb als erster in seiner Dissertation das Wort "Haemophilie", das er aus der von seinem Doktorvater SCHÖNLEIN zunächst verwendeten Bezeichnung "Haemorhaphilia" ableitete (MÜLLER - BERGHAUS, 1971). MECKEL (1816) vermutete, daß es sich bei der Hämophilie um eine Gerinnungsstörung handeln könne.

In den Jahren nach 1820 begann eine umfangreiche Hämophilieforschung, die sich auf die Pathogenese, Vererbung und später die Frage der Erkennung von Konduktorinnen konzentrierte, worüber in den entsprechenden Abschnitten berichtet werden soll. Eine Behandlung der Forschungen zur Therapie der Hämophilie würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, es sei lediglich darauf verwiesen, daß schon der Londoner Anatom LANE (1840) eine erfolgreiche Bluttransfusion bei Hämophilie durchführte, die erst BIENWALD (1897) wieder in Erinnerung rief.

Mit der Erkenntnis von WRIGHT (1883), daß bei Blutern eine verlängerte Gerinnungszeit vorliegt, begann die Erforschung der Pathogenese der Hämophilie.

Schon 1911 wies ADDIS nach, daß der Gerinnungsdefekt im Plasma zu suchen sei, da er mit einer geringen Menge Normalplasma die Gerinnungszeit von hämophilem Blut korrigieren konnte. Er schrieb aber den Defekt einer qualitativen Veränderung des Prothrombins zu. In den folgenden Jahren wurden Defekte aller anderen Faktoren der klassischen Gerinnungstheorie nacheinander als Ursache der Hämophilie angenommen (BIGGS, 1962). Das klassische Gerinnungsschema nach SCHMIDT (1892) und MORAWITZ (1905) sah folgendermaßen aus:

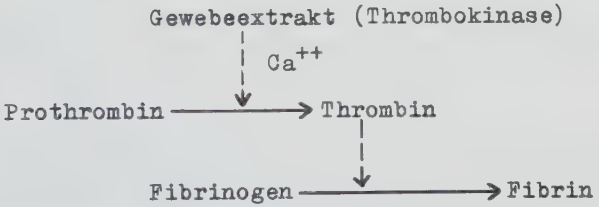


Abb. 1: Klassisches Gerinnungsschema nach MORAWITZ (1905)

GOVAERTS und GRATIA (1931) fanden im normalen Plasma eine Eiweißfraktion, die die Gerinnungszeit haemophilen Blutes normalisieren konnte, aber nicht zu den klassischen Gerinnungsfaktoren gehörte. Auch PATEK und STETSON (1936) konnten zeigen, daß ein Faktor im haemophilen Plasma fehlte, der nicht in das klassische Gerinnungsschema paßte. Da er zur Globulinfraktion der Eiweiße gehörte, nannten ihn PATEK und TAYLOR (1937) "Antihemophilic Globulin".

So wurde die Hämophilie definiert durch ihr **klinisches Bild**, den geschlechtsgebundenen Vererbungsmodus, verlängerte Gerinnungszeit bei normaler Blutungszeit und normaler Thrombozytenzahl, ohne daß das fehlende Antihaemophile Globulin (AHG) gemessen werden konnte.

Versuche von PAVLOWSKI (1947) und später auch anderen zeigten, daß der Gerinnungsdefekt mancher Hämophiler in vitro durch das Blut klinisch ebenso an Hämophilie Erkrankter korrigiert werden konnte. Erst die Entwicklung des Thrombokinasebildungstests durch BIGGS und DOUGLAS (veröffentlicht 1953), der zwischen plasmaständigen und serumständigen Gerinnungsfaktoren unterscheiden konnte, erlaubte eine Erklärung dieser Befunde. BIGGS, DOUGLAS, Mc FARLANE et al. (1952) fanden bei 7 angeblich hämophilen Patienten eine normale AHG-Aktivität. Sie stellten aber das Fehlen eines Gerinnungsfaktors fest, der in normalem Serum und im Serum Hämophiler vorhanden war. Nach dem ersten Patienten, bei dem dieser Faktor fehlte, nannten sie ihn "Christmas factor". Der Erbgang dieser "Christmas desease" entsprach dem der Hämophilie. AGGELER, WHITE et al. (1952) fanden unabhängig von BIGGS den gleichen Gerinnungsdefekt, den sie PTC-Deficiency (plasma-thromboplastin-component) nannten.

Auf der internationalen Konferenz für Thrombose und Embolie schlug KOLLER (1954) vor, die Gerinnungsfaktoren in der Reihenfolge ihrer Entdeckung mit römischen Zahlen zu nummerieren. Das Antihaemophile Globulin wurde dabei Faktor VIII genannt, der Christmas factor oder"plasma-thromboplastin-component" Faktor IX. Im europäischen Sprachgebrauch wurde der Faktor VIII-Mangel auch als "Hämophilie A", der Faktor IX-Mangel als "Hämophilie B" bezeichnet.

1.2.2. Die von WILLEBRAND- JÜRGENS'sche Erkrankung

Eine wichtige Rolle zur Differentialdiagnose und bei der Erforschung der Pathophysiologie und Genetik der Hämophilie A

spielt eine Erkrankung, die v.WILLEBRAND (1926) auf den Aaland-Inseln entdeckte. Er vermutete einen dominant autosomalen Erbgang, fand eine verlängerte Blutungszeit, eine Störung der Blutgefäßwand und der Thrombozyten und nannte die Krankheit "hereditäre Pseudohämophilie". JÜRGENS und v.WILLEBRAND untersuchten die Fälle 1932 erneut, hielten die Erkrankung für primär durch Thrombozyten bedingt und nannten sie "konstitutionelle Thrombopathie v.WILLEBRAND - JÜRGENS".

Mac FARLANE (1941) hob besonders die Vasopathie hervor, da er bei 5 Patienten Kapillaranomalien im Nagelfalz finden konnte. Er vermutete, ähnlich wie andere Autoren, daß es sich um verschiedene Krankheiten handele. In den Jahren 1953 - 1957 wurde von verschiedenen Untersuchergruppen ein Faktor VIII-Mangel und in seltenen Fällen auch ein Faktor IX-Mangel beschrieben, der ebenfalls mit einer verlängerten Blutungszeit einherging, aber als ein neues Krankheitsbild angesehen wurde (LANDBECK, 1967). Die Erkrankung wurde in den Jahren 1956 und 1957 auch als "Angiohämophilie" oder "vaskuläre Hämophilie" bezeichnet.

Daraufhin untersuchte JÜRGENS (1957) die Aalandfamilie ein weiteres Mal und stellte neben einem stark positiven Rumpel-Leede-Stauungsversuch eine deutlich verlängerte Blutungszeit und eine Erniedrigung des Faktors VIII auf 1o - 7o % fest. Er bestätigte, daß die Krankheit dominant vererbt wird und bei Männern und Frauen gleich häufig vorkommt. JÜRGENS konnte mit AHG-Konzentraten nach COHN, Thrombozytentransfusionen und gereinigtem Fibrinogen eine Verkürzung der Blutungszeit erreichen. Auf Grund dieser erneuten Untersuchungen war die Synthese der unterschiedlichen bisherigen Befunde zu einem einheitlichen Krankheitsbild gelungen, das heute als v.WILLEBRAND-JÜRGENS'sche Erkrankung oder Syndrom bezeichnet wird.

NILSSON et al.(1957) und später auch viele andere Autoren stellten bei Transfusionsversuchen mit Plasma eine Normalisierung aller pathologischer Befunde fest. Sie bemerkten einen

auffallenden Anstieg des Faktors VIII in den ersten 6-12 Stunden, der sich überraschenderweise mit Hämophilie A-Plasma in teilweise noch stärkerem Maße erreichen läßt (LANDBECK,1968). LANDBECK stellte fest, daß die Blutungszeit und die klinische Symptomatik streng der Faktor VIII-Aktivität parallel gehen. Er führte daher alle gerinnungsphysiologischen Veränderungen bei der v.WILLEBRAND - JÜRGENS'schen Erkrankung auf das Fehlen eines unbekannten Faktors zurück, der insbesondere zur Aktivierung von Faktor VIII notwendig ist. Die Problematik dieser Aussage soll mit der Pathophysiologie der Hämophilie A später ausführlicher behandelt werden.

1.3. Bedeutung des Faktors VIII für die Gerinnung

Ausgehend von dem bereits eingangs erwähnten klassischen Gerinnungsschema nach MORAWITZ (1905) stellt man sich den Gerinnungsvorgang nach Entdeckung anderer Faktoren als kaskadenartig ablaufende Reaktion vor,bei der in einer enzymatischen Kettenreaktion ein Gerinnungsfaktor den nächsten aktiviert. Mac FARLANE (1964,1965,1966) nannte diese Annahme "cascade hypothesis",während DAVIE und RATNOFF (1964),die diese Theorie gleichzeitig entwickelten, sie als "waterfall sequence" bezeichneten. Man geht dabei von der Hypothese aus, daß jeder Faktor als Vorstufe eines Enzyms vorliegt, was bisher allerdings erst für das Thrombin und den Faktor X bewiesen werden konnte.

Es wird ein "extrinsic system" und ein "intrinsic system" unterschieden, je nachdem ob die auslösenden Mechanismen Aktivatoren im Gewebe (extrinsic) oder Aktivatoren nur aus dem Blut (intrinsic) sind. Beide bewirken letztlich über eine Aktivierung des Faktors X die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (s. Abb.2).

Der Faktor VIII ist nur zur Aktivierung im "intrinsic system" erforderlich und aktiviert dort direkt den Faktor X. Er selbst benötigt zu seiner Aktivierung Phopholipid, Ca^{++} und aktivierten Faktor IX,der nach dem auslösenden Oberflächenkontakt

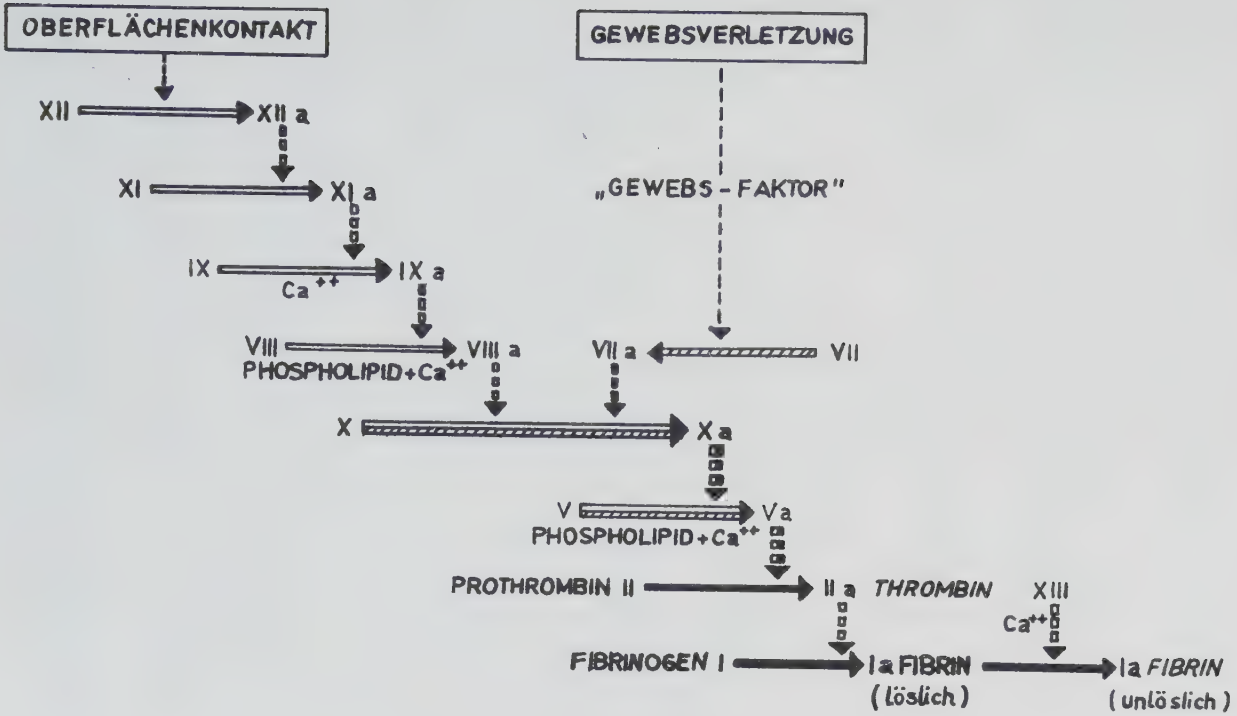


Abb.2: "Kaskaden"- bzw. "Wasserfall"- Hypothese des Gerinnungsablaufs nach Mac FARLANE (1965) sowie DAVIE und RATNOFF (1964)

über die Faktoren XII und XI in Gegenwart von Phospholipid und Calzium entsteht. Thrombin fördert und beschleunigt die Aktivierung von Faktor XIII.

Eine völlig andere Hypothese entwarf SEEGERS (1964, 1965) mit seiner "Enzym Theorie" der Prothrombinaktivierung. Danach stellt das Prothrombin die zentrale Substanz dar, aus der sich in einem autokatalytischen Prozeß gerinnungsaktive Metaboliten (subunits) entwickeln. Diese "Subunits" beeinflussen accelerierend die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (s.Tabelle 1, Abb.3).

Tabelle 1

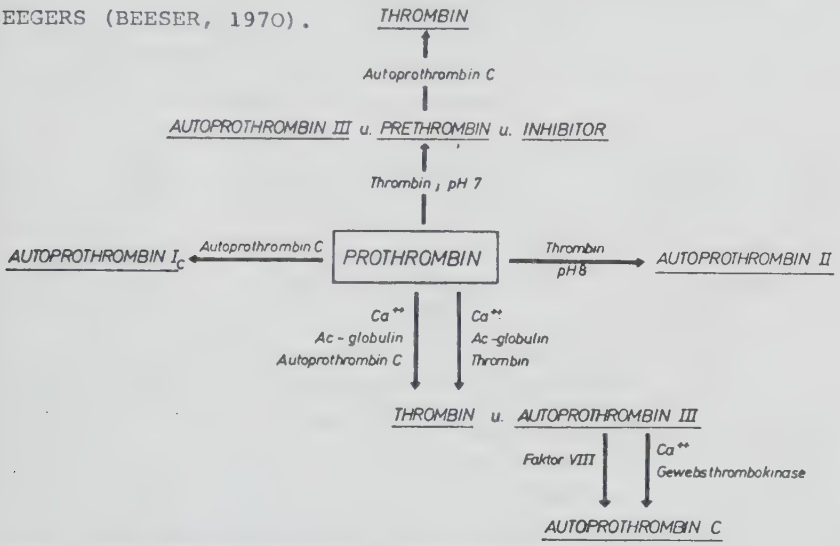
Synonyma der Blutgerinnungsfaktoren:

KOLLER	SEEGERS
Faktor V	Accelerator Globulin
Faktor VII	Autoprothrombin I
Faktor VIII	Plättchen Cofactor I
Faktor IX	Autoprothrombin II
Faktor X aktiv. Fakt. X	Autoprothrombin III Autoprothrombin C

Hier spielt der Faktor VIII eine völlig andere Rolle: Die SEEGERS'sche Schule bezweifelt eine Aktivierung des Faktors VIII, den sie "Plättchen-Cofactor I" nennt, während der Gerinnung. Sie beschreibt diesen Cofactor I als Acceptor eines Inhibitors, der die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin hemmt, bis dieser Prozeß durch die Neutralisation des Inhibitors an den Plättchen-Cofactor I freigegeben wird.

Nach Eliminierung des Inhibitors durch Ätherextraktion konnte MAMMEN (1963) den Plättchen-Cofactor I im Serum wieder nachweisen. Die Identität des Plättchen-Cofaktors I mit Faktor VIII wird allerdings nach Immunologischen Studien von PIPER und SCHREIER (1964) bezweifelt.

Abb. 3: Physiologische Möglichkeiten und gerinnungsaktive Derivate der autokatalytischen Aktivierung des Prothrombins nach SEEGERS (BEESER, 1970).



Bei der SEEGERS'schen Theorie der Autokatalytischen Aktivierung des Gerinnungssystems stellt sich auch die Frage, inwieweit das von SEEGERS mit den damaligen Methoden gereinigte Prothrombin tatsächlich rein war (BEESER, 1970). Die Mehrzahl der Gerinnungsphysiologen neigt heute eher der Kaskadenhypothese zu, ohne die Bedeutung der von SEEGERS in vitro erreichten Ergebnisse für die experimentelle Gerinnungsforschung zu mißachten.

1.4. Eigenschaften des Faktors VIII

Die Aktivität des antihaemophilen Globulins läßt sich nur im Plasma nachweisen. Mit spezifischen Kaninchen-Antiseren gegen Faktor VIII konnte aber auch im Serum ein dem Faktor VIII entsprechendes Antigen gefunden werden (PIPER, 1963, USZYNSKI, 1966, ZIMMERMANN, 1971).

Die Plasmakonzentration des Faktors VIII beträgt 1-2 mg/100 ml und die biologische Halbwertzeit 10-18 Stunden. Als hämostatische Mindestaktivität wird 25 % angesehen.

Tabelle 2 nach SEEGERS 1967 und DAHLMANN 1967

Biochemische Charakteristika des Faktor VIII	
Molekulargewicht	ca. 18o ooo
Sedimentationskonstante	6,o - 6,5 x $1o^{-13}$ Sec^{-1}
Elektrophorese	alpha 2 - Globulin
pH-Stabilität	6,2 - 6,9
Hitzestabilität	56^{o} / 5 Min.
Fällung durch $(NH_4)_2SO_4$	25 - 4o %
Adsorption an	Kaolin
keine Adsorption an	$AL(OH)_3$
	$Ba\ SO_4$
	$Ca_3(PO_4)2$

Über die Struktur des antihaemophilen Globulins ist noch wenig bekannt. Es gehört zur Gruppe der α_2-Globuline mit einem Molekulargewicht von ca. 18o ooo. Wie AUSTEN (1972) zeigen konnte, scheint es sich um ein Glycoprotein zu handeln oder zumindest der aktive Anteil des Faktors VIII aus Glycoprotein zu bestehen. Glycolytischer Enzymextrakt von Trichomonas foetus inaktivierte Faktor VIII und konnte durch Zugabe von Glycoproteinen oder bestimmten Zuckern kompetitiv gehemmt werden. HERSHGOLD (1969) konnte mit Hilfe von Phospholipasen eine Lipoproteineigenschaft nachweisen.

1.5. Der Bildungsort des Faktors VIII

Über den Bildungsort des Faktors VIII ist erst in den letzten Jahren einiges bekannt geworden. Dabei spielen die Züchtung hämophiler Hundestämme und Transplantationsversuche bei diesen Tieren eine entscheidende Rolle.

Die Hämophilie wurde bei Hunden, Katzen, Pferden und Schweinen gefunden (OPITZ, 1967). Wie DODDS (1968) berichtet, scheint die Hämophilie A bei den gezüchteten Hundestämmen der menschlichen Hämophilie A vergleichbar zu sein: es wurden gleiche

Gerinnungsbefunde erhoben; Mangelplasma von Hunden kann menschliches Mangelplasma ersetzen und auch der Vererbungsmodus ist der gleiche, worauf später eingegangen werden soll. Mit der bei Tierexperimenten üblichen Vorsicht können die Versuche an hämophilen Hunden demnach bei der Erforschung der Hämophilie berücksichtigt werden.

Für Fibrinogen und die Faktoren des Prothrombinkomplexes (II, VII, IX, X) ist die Leber als Syntheseort bewiesen. Die Synthese des Prothrombinkomplexes ist Vitamin K-abhängig.

Da man selbst bei schwersten Leberschäden in der Regel keine Faktor VIII-Aktivitätsverminderung feststellen konnte, nahm man an, daß die Leber nicht für die Faktor VIII-Synthese zuständig sei. Dieser Schluß ist nicht zwingend, denn bei der geringen für die Gerinnung notwendigen Menge an Faktor VIII (1-2 mg/1oo ml) ist es denkbar, daß die bei einem Lebenden in jedem Fall noch vorhandene Leberrestfunktion die Produktion aufrechterhalten kann. Nach Versuchen von WEBSTER (1971) ist es zudem wahrscheinlich, daß es bei Ausfall der Leber andere kompensatorische Bildungsstellen für den Faktor VIII gibt: Nach Transplantation der Leber eines hämophilen Hundes in einen normalen Hund fiel der Faktor VIII-Wert am ersten bis zweiten Tag auf 15-2o % und begann ab 12. bis 14.Tag wieder bis etwa 9o% zu steigen.

Nach Transplantation einer normalen Leber in einen hämophilen Hund stieg der Faktor VIII nach vier Tagen auf Werte um 1oo % und blieb dort über eine Beobachtungsdauer von 113 Tagen. GARDIKAS (1965) verglich während 1o Cholecystektomien und Gastrektomien bei Patienten mit normaler Leber den Faktor VIII-Gehalt in der Lebervene mit dem in der Cubitalvene. Er fand in letzterer leicht erhöhte Werte um 11o %, in der Lebervene dagegen Werte um 27o %. Es kann hier allerdings nicht ausgeschlossen werden, daß eine durch den Operations-Stress bedingte Faktor VIII-Ausschüttung aus der Milz vorgelegen hat, worauf unten eingegangen werden soll.

Bei Perfusionsversuchen an isolierten Kaninchenlebern stellte DODDS (1969) einen langsamen, aber kontinuierlichen Anstieg des Faktors VIII im Perfusat fest, der nach einer vorhergehenden Spülung einen Ausgangswert unter 5 % hatte. Diesen Effekt konnte er mit Puromycin völlig unterdrücken. Puromycin hemmt die Peptidkettensynthese und damit die Eiweißsynthese.

Man kann wohl in der Leber die Hauptsyntheseleistung für den Faktor VIII lokalisieren, die notfalls auch von anderen Zentren übernommen werden kann.

Eine bedeutsame Rolle für die Aufrechterhaltung des Faktor VIII-Spiegels spielt auch die Milz, was sogar schon zu zahlreichen - ergebnislosen Milzexstirpationen bei Hämophilie geführt hat.

Die bei Adrenalingabe und körperlicher Anstrengung bekannte Faktor VIII-Aktivitätssteigerung konnten LIBRE (1968) und RIZZA (1971) nicht bei splenektomierten Patienten feststellen. PUDLÁK (1969) fand bei splenektomierten Ratten sogar einen Abfall der Faktor VIII-Aktivität nach Adrenalingabe. Dasselbe beobachtete er bei Patienten mit Morbus Hodgkin, deren Milz je nach Stadium völlig infiltriert war. WEBSTER (1971) konnte bei gesunden Hunden stark erhöhte Faktor VIII-Werte im Portalblut nach Adrenalingabe messen.

Die Milz ist also für die kurzfristige, massive Ausschüttung von Faktor VIII nach Adrenalinreiz verantwortlich, wie sie später ausführlich beschrieben werden soll.

Bei Kreuztransfusionsversuchen von WEAVER (1964) wurden normale Hunde mit hämophilen Hunden eine Stunde lang ausgetauscht. Dabei stieg der Faktor VIII-Gehalt beim hämophilen Tier bis 6o % an, das normale Tier konnte dagegen seine Werte bei 1oo% halten. War der normale Hund splenektomiert, so stieg der Faktor VIII-Gehalt beim hämophilen Tier nur bis 43 % an, der des Splenektomierten fiel aber auf 5o % ab. Nach 8-12 Stunden begann der Faktor VIII wieder zu steigen und erreichte nach 4

Tagen den Ausgangswert, was der schon erwähnten Zeitspanne bei einer Neuproduktion in der Leber entspricht (s.Abb.4).

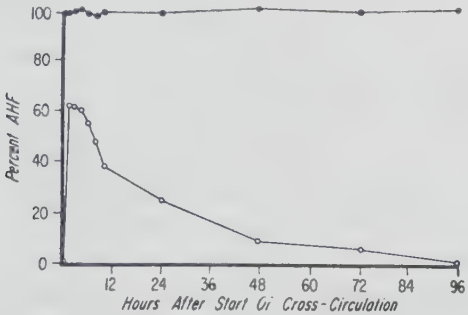


FIG. 1. Cross circulation maintained for 60 min. ● = normal. ○ = hemophilic dog. Mean of 4 experiments.

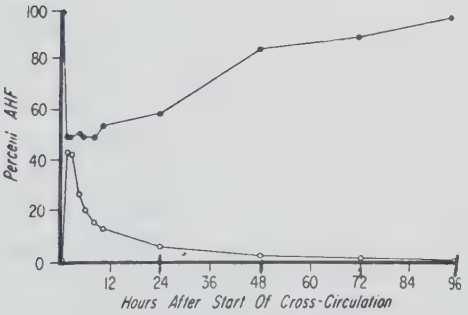


FIG. 2. Cross circulation maintained for 60 min. Mean of 2 experiments. Normal dogs had been splenectomized. ● = splenectomized normal dog. ○ = hemophilic dog.

Abb.4: Kreuztransfusionsversuche bei normalen und hämophilen Hunden nach WEAVER (1964)

Hier wird die ausgeprägte Kapazität der Milz deutlich, innerhalb von kürzester Zeit 50 % der Faktor VIII-Menge rasch zu kompensieren. Dies ist z.B. bei Messungen nach Leberexstirpation zu berücksichtigen, da die Tiere dabei selten länger als 4 Stunden überleben. So fand CREMER (1971) nach Hepatektomie einen zweistündigen Anstieg der Faktor VIII-Werte, die nach 3 Stunden erst abzufallen begannen, was nach diesen Überlegungen nicht

verwunderlich ist.

Es kann sich bei der Milz nur um eine Speicherentleerung oder eine schnelle Aktivierung von Faktor VIII handeln. Eine eigenständige Synthese ist offenbar in der Milz unmöglich, wie aus den folgenden Untersuchungen hervorgeht:

Transplantierte Mc KEE (197o) eine gesunde Milz in einen hämophilen Hund, so stieg die Faktor VIII-Aktivität auf 16 % nach 24 Stunden an, fiel dann aber wieder kontinuierlich ab. WEBSTER (1971) stellte auch einen Anstieg von 1o % fest, die Werte fielen bei seinen hämophilen Hunden nach 96 Stunden ab. DODDS (1969) fand bei seinen bereits erwähnten Perfusionsversuchen einen starken Anstieg der Faktor VIII-Aktivität innerhalb der ersten Stunde. Darauf folgte ein kontinuierlicher Abfall.

Bemerkenswerterweise konnte DODDS auch diesen Faktor VIII-Anstieg mit Puromycin blockieren. Man muß also annehmen, daß die Milz ein Eiweiß produziert, welches für die Speicherentleerung oder Aktivierung von Faktor VIII zuständig ist. Bei immunologischen Untersuchungen wiesen PRENTICE (1972) und DENSON (1973) nach, daß der Faktor VIII-Aktivitätsanstieg nach Anstrengung und Adrenalingabe auch zu einer vermehrten Agglutination von Kaninchenantikörpern führte. Es handelt sich demnach wohl um eine quantitative Steigerung und nicht nur um eine bloße Aktivierung bereits im Blut zirkulierender Faktor VIII-Moleküle. Das entspricht auch dem Befund von LIBRE (1968), der bei Hämophilen eine korrespondierende, bessere Wirkung mit Faktor VIII-Konzentraten von Spendern erzielte, die sich vorher maximal angestrengt hatten.

Die Milz eines hämophilen Hundes hat keine regulatorische Fähigkeit. Mc KEE (197o) transplantierte die Milz eines hämophilen Hundes in einen Gesunden und konnte keine Reaktion auf Stress feststellen. Auch die Milz der hämophilen Hunde, denen WEBSTER (1971) eine gesunde Leber implantierte, reagierte nicht auf Adrenalingaben, obwohl die normale Leber inzwischen für eine Faktor VIII-Aktivität von 1oo % gesorgt hatte. Ob die-

se Unfähigkeit der hämophilen Milz eine sekundäre Erscheinung ist oder mit dem Defekt direkt zusammenhängt, kann nicht entschieden werden.

Eine gewisse Rolle als Faktor VIII-Speicherorgan scheint auch die Niere zu spielen. Die von DODDS (1969) perfundierten Kaninchennieren gaben zwei bis drei Stunden lang ansteigende Faktor VIII-Mengen ab, die danach langsam abfielen. Puromycin hemmte dieses Phänomen nicht, was für eine reine Speicherfunktion der Niere spricht. Das bestätigen auch die Befunde von BLOOM (1972), der in menschlichen Leber-, Milz- und Nierengeweben immunologisch starke Faktor VIII-Aktivitäten feststellte. PUDLÁK (1969) untersuchte die Reaktion einseitig nephrektomierter Ratten auf Adrenalin. Unter der Operation stieg der Faktor VIII zwar mäßig an, konnte aber nach Entfernung der Niere durch Adrenalingaben nicht weiter erhöht werden. Ob diese Versuche verwertbar sind, ist zweifelhaft; immerhin muß eine Speicherfunktion der Niere unter Adrenalinsteuerung diskutiert werden.

Von verschiedenen Autoren wie von BOUHASIN (1971) wurden die Lymphozyten als Produktionsstätten des Faktors VIII vorgeschlagen, nachdem man beobachtet hatte, daß bei lymphoblastischer Leukämie ein Hämophiler normale Faktor VIII-Werte im Schub aufwies, wie auch bei Normalpersonen mit akuter Leukämie dann eine Faktor VIII-Erhöhung beobachtet werden konnte. Dieser Effekt scheint jedoch eine andere Ursache zu haben, wie aus Versuchen von STORB (1972) hervorgeht. Es wurde zwei hämophilen Hunden nach Zerstörung des Knochenmarks durch Bestrahlung Knochenmarktransplantate eingepflanzt. Die Hunde zeigten später normale Knochenmarkfunktionen, aber keine Steigerung der Faktor VIII-Werte.

Zusammenfassend stellt sich die Bildung des Faktors VIII, soweit die bisherigen Forschungsergebnisse eine Aussage erlauben, folgendermaßen dar:

1.) Faktor VIII wird vorwiegend in der Leber gebildet. Diese Synthese ist bei der Hämophilie gestört und kann durch

Transplantation einer gesunden Leber normalisiert werden.

2.) Faktor VIII wird auch extrahepatisch gebildet und sichert damit eine Grundaktivität von 1o - 2o%. Auch diese Synthese ist bei der Hämophilie gestört. Wo die Synthese stattfindet, ist noch ungeklärt.

3.) Faktor VIII kann nach Adrenalinreiz von der Milz kurzfristig abgegeben werden und es können so mindestens 5o % der normalen Faktor VIII-Menge des Organismus ersetzt werden. Die Milz stellt einen erschöpfbaren Speicher dar und die Speicherentleerung ist von einer Eiweißsyntheseleistung abhängig. Auch die Funktion der Milz ist wahrscheinlich bei der Hämophilie offenbar gestört.

4.) Faktor VIII wird aus der Niere kurzfristig abgegeben und zwar möglicherweise nach Adrenalinreiz. Diese Speicherentleerung ist nicht von einer Eiweißsyntheseleistung abhängig. Ob sie bei der Hämophilie gestört ist, ist bisher unerforscht.

5.) Das Knochenmark spielt bei der Faktor VIII-Synthese und für die Pathophysiologie der Hämophilie keine Rolle.

1.6. Normalwerte der Faktor VIII-Aktivität

Wie unten näher ausgeführt werden soll, mißt man die Faktor VIII-Aktivität entsprechend dem Quick'schen Prinzip an ihrer Fähigkeit, die Gerinnung eines Faktor VIII-Mangelplasmas zu beschleunigen. Auf die Methodik soll später näher eingegangen werden.

Es wird die mittlere gefundene Gerinnungszeit eines gepoolten Plasmas von mehreren Normalpersonen (5-1o) als 1oo % gesetzt. An einer mit Normalplasma durch Verdünnung gewonnenen Eichkurve werden dann die Gerinnungszeiten der Faktor VIII-Bestimmung bei den zu testenden Personen als Prozente der Norm abgelesen. Die prozentuale Faktor VIII-Aktivität ist also ein Relativwert des jeweils als 1oo % gesetzten Normalkollektivs.

Tabelle 3 Normalwerte der Faktor VIII-Aktivität

Name des Untersuchers	Jahr	Streubreite F. VIII
GRAHAM	1953	68 - 165 %
BRINKHOUS	1956	6o - 17o %
PITNEY	1956	5o - 22o %
BIGGS	1957	6o - 14o %
FISCHER	1958	5o - 14o %
PITNEY	1959	6o - 2oo %
NILSSON	1959	6o - 16o %
POOL	1959	5o - 2oo %
WAALER	1959	7o - 13o %
JUNG	1959	4o - 15o %
BERGNA	196o	5o - 2oo %
COOPERBERG	196o	5o - 195 %
RAPAPORT	196o	52 - 133 %
EGEBERG	1961	64 - 147 %
GOEDECKE	1962	6o - 17o %
PITNEY	1962	6o - 19o %
PRESTON	1964	6o - 14o %
GUGLER	1965	65 - 22o %
CAEN	1966	8o - 13o %
DAHLMANN	1967	65 - 19o %
NORÉN	1972	6o - 16o %
GLUECK	1972	85 - 137 %

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, haben alle bisherigen Untersucher bei gesunden Normalpersonen eine enorme Streubreite der Faktor VIII-Aktivität festgestellt. Die obere Grenze schwankte dabei von 13o % bis 22o % des Mittels. Dies ist verständlich, wenn man die unten aufgeführten zahlreichen - meist physiologischen - Einflüsse berücksichtigt, die eine teilweise enorme Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität bewirken können. Eindeutiger scheint die untere Grenze des Normalen definierbar

zu sein, die nach den Untersuchungen mit verschiedenen Methoden bei 5o - 65 % des Mittels angegeben wird. Dabei fällt auf, daß mit Verbesserung der Methodik seit 1961 nur noch Werte von 6o% und darüber angegeben werden, während von 1953 bis 196o die Hälfte der Untersucher Werte unter 6o % noch für normal hielt.

Das bei weitem größte Kollektiv von 41o Normalpersonen untersuchten PRESTON und BARR (1964). Es fanden sich bei 375 Personen Werte von 6o - 14o %; nur bei 35 Personen ergaben sich weiter gestreute Werte zwischen 5o - 2oo %. Unter den 178 Frauen hatten nur 4 eine Faktor VIII-Aktivität zwischen 5o und 6o%, was etwa 2,2 % der Fälle entspricht und damit weit unter der biologischen Signifikanzgrenze von 5% liegt. COOPERBERG und TEITELBAUM (196o) fanden bei 1oo Personen nur eine Frau mit einer unter 65% liegenden Faktor VIII-Aktivität.

Die anderen Untersucher der letzten 1o Jahre fanden bei kleineren Kollektiven keine Werte unter 6o % und nur vereinzelte Werte unter 8o %. So scheint es hinreichend gesichert, eine Faktor VIII-Aktivität unter 6o % als pathologisch anzusehen. Als sicher normal darf man Werte über 8o % betrachten.

1.7. Beeinflussung der Faktor VIII-Aktivität

Die Faktor VIII-Aktivität in vivo wird durch eine Vielzahl von Ursachen beeinflußt. Die Mehrzahl dieser Einflüsse führt zu einer Erhöhung der Aktivität, während bisher nur wenige Ursachen beschrieben wurden, die zu einer Erniedrigung führen. Dies mag den beigefügten Tabellen 4 - 7 entnommen werden. Tabelle 5 zeigt jene Faktoren, die keinen Einfluß auf die Faktor VIII-Aktivität haben, obwohl man einen Einfluß vermuten könnte.

Geschlechtsspezifische Unterschiede der Faktor VIII-Aktivität werden von den meisten Autoren bestätigt. Bei Normalpersonen lagen die Werte bei Männern im Durchschnitt 5 - 1o % höher als bei Frauen (COOPERBERG, 196o; PRESTON, 1964; KERR, 1966b). Nur PITNEY fand 1962 in Australien höhere Werte bei Frauen als bei Männern.

Umstritten ist ein Anstieg der Faktor VIII-Aktivität im Alter. PITNEY bezifferte ihn 1962 mit o,7 - o,8 % jährlich und unterstützte damit die Untersuchungen COOPERBERG's (196o) in Kanada. PRESTON (1964) und KERR (1966) fanden dagegen keinen Anstieg der Aktivität im Alter. URSELMANN (1972) stellte einen Abfall der Faktor VIII-Aktivität im mittleren Alter fest, fand aber besonders bei Frauen nach dem 45.Lebensjahr (Menopause) wieder einen Aktivitätsanstieg.

Dieser Aktivitätsanstieg bei Frauen in der Menopause wird von einer großen Zahl der Autoren bestätigt, wie aus Tabelle 4 ersichtlich ist. NILSSON (1959) fand bei Frauen in der Menopause um 39 % höhere Werte als bei jüngeren Frauen. NORÉN (1972) fand bei 18- bis 25-jährigen einen Mittelwert von 1o4 % und bei 67- bis 8o-jährigen einen Mittelwert von 146 %. Zu ähnlichen Zahlen kommen die übrigen Autoren, soweit genaue Angaben vorliegen. Nur RAPAPORT (196o) fand keine Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität in der Menopause.

Einhellig wird der Aktivitätsanstieg des Faktors VIII in der Schwangerschaft beschrieben. PRESTON (1964) und GUGLER (1965) bezifferten ihn mit 5o %.

EGEBERG (1963), SCHIFFMANN (1966), ROWELL (1972) und GLUECK (1972) stellten eine deutliche Faktor VIII-Aktivitätssteigerung bei Frauen und Konduktorinnen der Hämophilie A fest, die orale Kontrazeptiva einnahmen. Nach GLUECK war diese streng dosisabhängig. GLUECK gab einer Konduktorin der Hämophilie A mit 16 % Faktor VIII-Aktivität 2,5 mg/die Norethynodrel-Mestranol (Enovid) und konnte so den Faktor VIII-Wert am Zyclusende auf 4o % steigern. Bei einer Dosis von 5 mg/die stieg die Faktor VIII-Aktivität auf 1oo %.

Tabelle 4 Ursachen für die(zeitweise)Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität

Autor	Jahr	Ursachen für Faktor VIII-Erhöhung
NILSSON	1959	Menopause, Schwangerschaft
COOPERBERG	196o	Erhöhung im Alter (ab 4o.-5o Lebensj.)
EGEBERG	1962c	Fieber
OZSOYLU	1962	Korticosteroide
PITNEY	1962	Mit zunehmendem Alter jährlich o,7 - o,8 %
EGEBERG	1963a	Orale Kontrazeptiva bei Konduktorinnen, Schwangerschaft
PRESTON	1964	Geburtsstress, Schwangerschaft
GUGLER	1965	Menopause, Schwangerschaft
CAEN	1966	Menopause
van CREVELD	1966	Menopause, Schwangerschaft, Blutentnahme (Psyche)
INGRAM	1966	Adrenalin
KERR	1966a	Menopause
KERR	1966b	Menopause
MANDALAKI	1966	Menopause
SCHIFFMANN	1966	Orale Kontrazeptiva bei Konduktorinnen
GUNN	1967	Reizung mesencephaler Regionen bei Hunden
COHEN	1968	Adrenalin, körperliche Anstrengung
LIBRE	1968	Adrenalin, körperliche Anstrengung
MEYER-LINDENBERG	1968	Körperliche Anstrengung
VELTKAMP	1968	Schwangerschaft, körperliche Anstrengung, erniedrigter Hämatokrit
LECHLER	1969	Kollaps bei Hämophilen
SCHIMPF	1969	Blutabnahme (Psyche)
MANNUCCI	1971	Pneumencephalographie, Elektroschock
RIZZA	1971	Körperliche Anstrengung
CROWELL	1972	Orale Kontrazeptiva bei Konduktorinnen
GLUECK	1972	Orale Kontrazeptiva bei Konduktorinnen und weiblichen Patienten mit v.Willebrand'scher Krankheit
PRENTICE	1972	Adrenalin, körperliche Anstrengung

Fortsetzung Tabelle 4

Autor	Jahr	Ursachen für Faktor VIII-Erhöhung
NORÉN	1972	Menopause
URSELMANN	1972	Menopause
DENSON	1973	Adrenalin, körperliche Anstrengung, postoperativ
GADER	1973	Adrenalin, Isoprenalin

Tabelle 5 Faktoren ohne Einfluß auf die Faktor VIII-Aktivität

Autor	Jahr	Faktoren ohne Einfluß auf Faktor VIII
RAPAPORT	196o	Menstruationszyclus
PITNEY	1962	Plasmaproteine, Verwandtschaft
VELTKAMP	1965	Verwandtschaft
KERR	1966a	Verwandtschaft
KERR	1966b	Verwandtschaft
VELTKAMP	1968	Diät, Hyperlipidämie
BECK	197o	Kontrazeptiva bei Hämophilen
ABE	1971	Kontrazeptiva bei Hämophilen
EGEBERG	1971	Kontrazeptiva bei Hämophilen
BAYMANN	1971	Menstruationszyclus
GLUECK	1972	Kontrazeptiva bei Hämophilen und männlichen v.Willebrand-Kranken

Dagegen konnte GLUECK keine Steigerung der Faktor VIII-Aktivität bei Behandlung männlicher Hämophiler beobachten. Nach GLUECK sollen zur Wirksamkeit oraler Antikonzeptiva bei der Faktor VIII-Steigerung die BARR-Körperchen des zweiten X-Chromosoms notwendig sein. So könnte man erklären, warum viele Autoren bei dem Versuch scheiterten, die Faktor VIII-Werte von Hämophilen durch Gabe oraler Antikonzeptiva zu erhöhen. GLUECK kam auch bei der v.Willebrand'schen Erkrankung zu dem Ergebnis, daß weibliche Kranke unter der Behandlung mit ihrem Faktor VIII-Wert ansteigen, männliche dagegen nicht. Inwieweit diese Beobachtungen reproduzierbar sind, soll einer der Gegenstände dieser Untersuchungen sein (s.Tabelle 4 und 5).

Man könnte für die drei letztgenannten Ursachen einer Faktor VIII-Aktivitätserhöhung bei Frauen veränderte Konzentrationen im Östrogen/Gestagen-Haushalt verantwortlich machen.

Zyclusbedingte Hormonschwankungen scheinen aber nicht auszureichen, um Aktivitätsänderungen des Faktors VIII zu bewirken. NILSSON (1959) fand zwar eine geringfügige Erniedrigung der Werte um die Zeit der Menstruation, während BAYMANN (1971) eine Erhöhung bei der Menstruation feststellte, jedoch bezweifeln beide die Signifikanz dieser widersprüchlichen Beobachtungen. RAPAPORT (1960) fand keinerlei Aktivitätsänderungen des Faktors VIII während des Zyclus.

Die wohl deutlichste Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität bewirken verschiedene Ursachen, die gemeinsam mit dem Wort "Stress" umschrieben werden können. Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, werden Fieber, Geburtsstress, Angst vor der Blutentnahme, körperliche Anstrengung, Reizung mesencephaler Hirnregionen, Hämatokriterniedrigung, Schock, Pneumencephalogramm, Elektroschock und Gabe von Adrenalin oder Isoprenalin genannt.

Das Ausmaß der Aktivitätssteigerung bei dieser Gruppe ist enorm: PRESTON (1964) fand unter der Geburt Steigerungen von 60 %. Bei 15-minutiger körperlicher Arbeit von 15 mkg/sec fand MEYER-LINDENBERG Faktor VIII-Steigerungen von 170 %, bei Bela-

stung mit 2o mkg/sec fand er bei den gleichen Personen mittlere Faktor VIII-Werte von 27o %. Maximale körperliche Anstrengungen führten auch bei anderen Untersuchern zu Steigerungen von 2oo - 3oo %. Ebenso hohe Werte erreicht man mit Adrenalingaben von ca. 1o µg/Min.. MANNUCCI (1971) fand nach Elektroschock durchschnittliche Erhöhungen von 38o % und nach Pneumencephalographie 193 % im Mittel mit einzelnen Werten bis zu 78o %. LECHLER (1969) berichtete von einem Hämophilen, der bei der Blutentnahme kollabierte und bei einer weiteren Entnahme nach 15 Minuten eine Faktor VIII-Aktivität von 1oo % hatte; wenige Tage später lag der Wert wieder bei 6 %.

Die individuelle Reaktion auf Stress scheint allerdings außerordentlich unterschiedlich zu sein, wie aus den veröffentlichten Werten hervorgeht. Die Höhe des Faktor VIII-Anstiegs bei Arbeit ist abhängig von der Höhe der Leistung.

Die Adrenalinwirkung scheint nach GADER (1973) auf der Beeinflussung von $ß_1$-Rezeptoren zu beruhen, wie sie im Herzmuskel und der glatten Muskulatur des Intestinums gefunden werden. So konnten reine $ß_2$-Erreger wie Salbutamol weder eine Pulsbeschleunigung noch eine Faktor VIII-Erhöhung bewirken. Da GADER jedoch unter 5 Probanden auch einen fand, der auch auf Salbutamol reagierte, kann diese Frage noch nicht als entschieden angesehen werden.

Offenbar darf man aber nicht alle Stresswirkungen als adrenalinabhängig betrachten. MANNUCCI (1971) konnte die Faktor VIII-Aktivitätssteigerungen nach Pneumencephalographie auch erreichen, wenn er durch Propanolol die ß-Rezeptoren blockierte, was er an der gleichbleibenden Pulsrate ablesen konnte. INGRAM (1966) und COHEN (1968) hatten mit Propanolol die Wirkung von Adrenalin und körperlicher Anstrengung auf den Faktor VIII beseitigen können. Eine direkte, nicht adrenalinabhängige Steuerung der Faktor VIII-Aktivität durch das Zentralnervensystem darf damit als wahrscheinlich angesehen werden.

Die verantwortlichen Zentralnervensystem-Regionen liegen im Mesencephalon und Hypothalamus, die beide bei der Pneumencephalographie gereizt werden. Das bestätigen auch entsprechende Versuche von GUNN (1967), der Hunden Elektroden implantierte und über ein Jahr lang die Faktor VIII-Aktivität untersuchte. GUNN fand die Formatio reticularis, laterale hypothalamische Gebiete, die zentrale mesencephale graue Substanz und den Habenula-interpedincular-Trakt als Ausgangspunkt einer Faktor VIII-Erhöhung, während er eine Erniedrigung nach Reizung des Hippokampus, einiger lateraler hypothalamischer Regionen und der Mamillarkörperchen feststellte.

Interessant ist die Geschwindigkeit des Faktor VIII-Anstiegs bei "Stress": Das Maximum wird jeweils nach 4o-6o Minuten erreicht, was für eine Entleerung von Speichern oder eine Aktivierung in irgendeiner Form spricht. MANNUCCI konnte bei seinen Versuchen mit ZNS-Stimulierung einen erneuten Anstieg nach 6 Stunden registrieren, der möglicherweise für eine Neuproktion von Faktor VIII spricht. Während PRENTICE (1972) eine Normalisierung der Faktor VIII-Werte nach Adrenalingabe innerhalb von 4 Stunden feststellte, blieben die Werte bei ZNS-Stimulierung bis zum erneuten Anstieg nach 6 Stunden auf der erreichten Höhe (MANNUCCI).

Man kann nach diesen Untersuchungen folgern, daß es für die Faktor VIII-Aktivität einen kurzfristig wirkenden, adrenergen oder sympathischen und einen langfristig wirkenden nichtadrenergen Regelmechanismus über das ZNS gibt. Dabei scheinen beide Mechanismen zunächst eine Speicherentleerung oder Aktivierung von Faktor VIII zu bewirken und nur das ZNS nach ca. 6 Stunden auch die Neuproduktion anzuregen.

Es ist noch nicht möglich, die oben erwähnten Ursachen für eine Faktor VIII-Erhöhung jeweils einem der beiden Systeme zuzuordnen. So könnten z.B. die weiblichen Geschlechtshormone in der Nachbarschaft ihres eigenen Regelzentrums zentrale Wirkungen haben, andererseits aber auch über den Aminosäurestoffwechsel mit Adrenalin in Beziehung treten.

Eine Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität kann auch bei einer Reihe von Krankheiten beobachtet werden, wie Tabelle 6 zeigt. Dabei kann man die Faktor VIII-Steigerung bei Krankheiten wie Coronarerkrankungen und Anämien über den Dauerstress einer chronischen Kreislaufbelastung erklären und eine andere Gruppe wie Cushing-Syndrom, Thyreotoxikose und Diabetes als direkte Adrenalinbeeinflussung interpretieren.

Tabelle 6 Krankheiten mit erhöhter Faktor VIII-Aktivität (nach LIBRE, 1968)

Autor	Jahr	Krankheiten
COOPERBERG	1961	Coronarerkrankung
SISE	1961	Strahlenschäden, Thrombocytopenie
EGEBERG	1962b	Haemolytische Anämie
OZSOYLU	1962	Cushing-Syndrom
SHINOWARA	1963	Pankreatitis
EGEBERG	1963b	Thyreotoxikose
EGEBERG	1963c	Diabetes
AMUNDSEN	1963	Malignome
ABILDGAARD	1967	Sichelzellanämie

Tabelle 7 Ursachen für eine erniedrigte Faktor VIII-Aktivität

Autor	Jahr	Ursache für Faktor VIII-Erniedrigung
EGEBERG	1963b	Hypothyreose
PRESTON	1964	Blutgruppe 0
KERR	1966a	Blutgruppe 0
GUNN	1967	Reizung von Stellen des lat. Hypothalamus und der Mamillarkörperchen bei Hunden
versch.Autoren	-	zirkulierende Antikörper gegen Faktor VIII
versch.Autoren	-	erhöhte Fibrinolyse
versch.Autoren	-	Verbrauchskoagulopathie je nach Phase

Eine Erniedrigung der Faktor VIII-Aktivität kann nur unter wenigen Umständen beobachtet werden (s.Tabelle 7). Die Reizung bestimmter Hirnregionen durch GUNN (1967) wurde schon erwähnt und läßt auch hier auf eine zentrale Steuerung schließen. Zusammenhänge mit der Blutgruppe O wurden von PRESTON (1964) und KERR (1966) beschrieben. Die Hypothyreose als Ursache (EGEBERG, 1963 b) ist leicht verständlich, ebenso die Wirkung seltener zirkulierender Antikörper gegen Faktor VIII nach Transfusionen oder Störungen des Immunsystems und die Plasminwirkungen bei gesteigerter Fibrinolyse.

Auch bei Zuständen disseminierter intravasaler Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie) kann die Faktor VIII-Aktivität stark erniedrigt oder je nach Phase stark erhöht sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß man bei Untersuchungen der Faktor VIII-Aktivität eine Erniedrigung nur in seltenen Fällen vorfinden wird, was sich auch an der relativ einheitlichen unteren Grenze der Normalwerte ablesen läßt. Mit einer Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität muß dagegen jederzeit gerechnet werden. Hormonale Einflüsse bei Frauen, Krankheiten, besonders mit Kreislaufbelastung, körperlicher oder psychischer Stress und die Einnahme von adrenergen Medikamenten müssen berücksichtigt werden, wenn man die "Normalität" der Faktor VIII-Aktivität bei einem Probanden beurteilen will.

Dabei ist die Angst vor der Blutentnahme oder die Angst der möglichen Konduktorin vor dem Ergebnis der Untersuchung nicht kalkulierbar oder auszuschließen, da man hier mit hohen individuellen Unterschieden zu rechnen hat. Man darf vermuten, daß ein großer Teil der "physiologischen Streubreite" der Faktor VIII-Aktivitäten bei Normalpersonen exogene und nicht, wie meist angenommen wird, genetische Ursachen hat.

Abschließend sei noch die Vermutung geäußert, daß auch Hypnose die Faktor VIII-Aktivität erhöhen kann. Vielleicht konnte Rasputin so die Blutungen des Zarewitsch beherrschen?

1.8. Pathophysiologie der Hämophilie A

Die Pathophysiologie der Hämophilie A ist bis heute nicht eindeutig geklärt.

Bis zur Entdeckung des "antihämophilen Globulins" durch PATEK und TAYLOR (1937) hat man den Defekt der Hämophilie bei jeweils einem anderen der Gerinnungsfaktoren des MORAWITZ'schen Gerinnungsschemas (s.Abb.1) gesucht. Aber auch ein Thrombozytendefekt wurde und wird auch heute noch von manchen Autoren als ursächlich beschuldigt, so von FONIO (1914) und MARCSEK,TILSNER und BUSCH (1970,1971). Letztere postulierten, daß der Faktor VIII in den Thrombozyten gebildet würde und ein Acetylkoenzym A sei. Bei der Hämophilie handele es sich um eine Stoffwechselstörung der Thrombozyten. Allerdings konnten diese Untersuchungen weder von SCHARRER (1971) noch von WENZEL (1971) reproduziert werden.

Andere Autoren wie LEGG (1872), HECHT (1945) und PAVLOWSKI (1950) machten besonders die Blutgefäße für die hämophilen Blutungen verantwortlich.

Die Mehrzahl der Forscher hält eventuelle Störungen der Thrombozyten und der Durchlässigkeit der Blutgefäße für sekundär und sieht bei der Hämophilie A den ursächlichen Defekt in der fehlenden Aktivität des Faktors VIII. Dafür kann es vier Ursachen geben:

1. der Faktor VIII fehlt,
2. der Faktor VIII wird fehlgebildet,
3. der Faktor VIII ist vorhanden, es fehlt ein Aktivator,
4. der Faktor VIII ist vorhanden, er ist blockiert durch einen Inhibitor.

Die ersten drei Hypothesen vermuten gemeinsam einen Enzymdefekt bei der Faktor VIII-Synthese oder der Synthese eines Aktivators. Die "Inhibitortheorie" setzt dagegen intakten Faktor VIII voraus.

TOCANTINS (1943) postulierte als erster einen Inhibitor, den er "Antikephalin" nannte. Folgende Beobachtungen wurden in der Folgezeit nach HECHT (1966 a) zur Stützung dieser Theorie herangezogen:

1. Hämophiles Plasma verlängert die Gerinnungszeit normalen Plasmas in vitro.
2. Bei Infusion eines Faktor VIII-Konzentrats steigt die Faktor VIII-Aktivität bei einem Hämophilen langsamer als berechnet.
3. Der infundierte Faktor VIII verschwindet schnell aus dem Blut Hämophiler und manche Hämophile werden nach einigen Transfusionen refraktär.
4. In vitro soll Hämophilie A-Plasma nach Verdünnen schneller gerinnen.
5. Bei Transfusion hämophilen Blutes in eine Normalperson soll die Gerinnung beim Empfänger leicht verzögert sein.

Diese Beobachtungen lassen allerdings keinen zwingenden Schluß auf einen Inhibitor zu. Daß hämophiles Plasma die Gerinnung verlängert, kann als Verdünnungseffekt verstanden werden, da die Verlängerung der Verdünnung parallel läuft. Daß sich der Faktor VIII-Anstieg bei einem Hämophilen nach Gabe eines Konzentrats nicht berechnen läßt und daß er zu schnell wieder abfällt, läßt sich durch Speicher und eine starke Anreicherung im Gewebe erklären. Auch können erworbene, zirkulierende Antikörper dafür verantwortlich sein, besonders für sogenannte "refraktär" gewordene Patienten. Der beschriebene Gerinnungseffekt bei Verdünnung hämophilen Plasmas mit Wasser läßt sich nach GRAHAM und BARROW (1957) durch Konstanthalten der Ionenkonzentration verhindern. Man darf bezweifeln, ob hämophiles Blut tatsächlich den Faktor VIII-Gehalt eines Gesunden senken kann. Bei Bluttransfusionsversuchen normaler und hämophiler Hunde beobachtete WEAVER (1964), daß der Faktor VIII-Gehalt des kranken Tieres auf 5o % anstieg, der des gesunden Tieres aber konstant blieb.

Von der SEEGERS'schen Schule wurde die "Inhibitortheorie" aufgegriffen. JOHNSON und SEEGERS (1954) postulierten, daß der nach ihrer Theorie schon beim Normalen vorhandene Inhibitor, der den Faktor VIII zu neutralisieren habe und somit die gesamte Gerinnung hemme, bei der Hämophilie vermehrt sei. So fand MAMMEN (1963) im ätherextrahierten Serum Plättchen-Cofaktor I (Faktor VIII) und zwar bei Hämophilen sogar vermehrt.

PIPER (1964) und später auch andere Autoren konnten zeigen, daß dieser im Serum gefundene Cofaktor I eine andere Substanz als Faktor VIII sein muß. Auf diese Substanz reagierte offenbar der von MAMMEN benutzte Testansatz ebenso wie auf Faktor VIII.

Schon SHANBERGE (1957) fand bei allen Hämophilen mit gegen Faktor VIII gerichteten Kaninchenantikörpern sowohl im Plasma als auch im Serum eine Substanz, die mit diesen Antikörpern ebenso wie Faktor VIII reagierte. Auch PIPER (1964) konnte diese Befunde bei allen von ihm untersuchten Hämophilen bestätigen.

Damit schien für die Hämophilie A die Theorie eines völligen Fehlens des Faktor VIII-Moleküls ausgeschlossen zu sein. Die drei anderen Theorien blieben nach wie vor offen. Bei der Gerinnung scheint der immunologisch mit Kaninchen-Antikörpern reagierende Teil des Faktor VIII-Moleküls nicht zerstört zu werden, da er im Serum vorliegt.

Auch ZIMMERMANN (1971) stellte bei allen Hämophilen eine Reaktion mit Faktor VIII spezifischen Kaninchenantikörpern fest, die in den meisten Fällen sogar ausgeprägter war als bei Normalpersonen. Dagegen war bei schweren Fällen der v.WILLEBRANDschen Krankheit weder im Plasma noch im Serum eine antigene Eigenschaft gegen die Kaninchenantikörper zu beobachten. Bei leichteren Fällen der Erkrankung war die vorhandene Faktor-VIII-Aktivität streng proportional der gefundenen antigenen Eigenschaft. Gleiche Ergebnisse hatten nach Untersuchungen

großer Kollektive MEYER (1972), HOYER (1972), PRENTICE (1972) und DENSON (1973). Damit ist eine eindeutige Differentialdiagnose zwischen der Hämophilie A und der v.WILLEBRAND'schen Erkrankung möglich. Allerdings fand BENNETT (197o) unter 24 Hämophilen zwei Patienten, die nicht mit Kaninchenantikörpern reagierten; ein Befund, der bisher nicht von anderen Untersuchern bestätigt werden konnte.

Hier muß an ein Phänomen erinnert werden, das zunächst NILSSON (1957), später aber viele andere Autoren wie GRAHAM (1965) beschrieben: Infundiert man v.WILLEBRAND-Kranken Normalplasma, so steigt der Faktor VIII-Gehalt zunächst der Menge entsprechend an, steigt dann aber nach 6 Stunden bis zu einem Maximum nach 36 Stunden kontinuierlich weiter. Gibt man hämophiles Plasma, so ist der beschriebene Effekt sogar noch ausgeprägter, obwohl dieses Plasma keine Faktor VIII-Aktivität enthält (LANDBECK, 1968) (s.Abb.5). Der v.WILLEBRAND-Kranke wird offen-

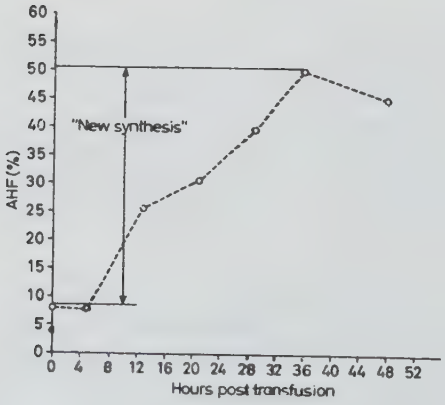


Abb.5 Transfusion von Hämophilie A-Plasma in einen Patienten mit v.WILLEBRAND'scher Erkrankung (nach GRAHAM, 1965)

bar in die Lage versetzt, Faktor VIII neu zu bilden, wobei die Zeitspanne von 6 Stunden dem entspricht, was MANNUCCI (1971) nach Pneumencephalographie beobachtete und ebenfalls als Neubildung bewertete. Umgekehrt steigt die Faktor VIII-Aktivität bei einem Hämophilen nicht an, wenn man ihm Blut eines v.WILLEBRAND-Patienten transfundiert.

Versucht man diese Beobachtungen auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen, so wird es bei der Hämophilie schwer, sich eine Inhibitorwirkung vorzustellen; unmöglich erscheint dies bei der v.WILLEBRAND'schen Erkrankung.

Als Arbeitshypothese mag folgendes zur Diskussion gestellt werden, was eine Weiterentwicklung der von PIPER (1964) und MEYER (1972) geäußerten Gedanken bedeutet:

Faktor VIII wird stufenweise synthetisiert. Bei der v.WILLEBRAND'schen Erkrankung ist die erste Stufe oder eine der ersten Stufen der Synthese defekt, so daß zumindest kein mit immunologischen Methoden nachweisbares Produkt entsteht. Bei der Hämophilie A kommt es zur Bildung von Vorstufen mit antigenen Eigenschaften, die letzte oder eine der letzten Stufen bleibt jedoch defekt. Wohl infolge der fehlenden Weiterverarbeitung liegen im hämophilen Plasma mehr Vorstufen von Faktor VIII vor als im Plasma von Normalpersonen.

Transfundiert man hämophiles Blut einem v.WILLEBRAND-Patienten, so kann dieser aus den hämophilen Vorstufen fertigen Faktor VIII bilden, da bei ihm die letzten Syntheseschritte noch möglich sind. Man kann annehmen, daß auch in normalem Plasma unfertige Vorstufen vorhanden sind, die ein v.WILLEBRAND-Kranker verwerten kann, ein Hämophiler aber nicht. Diese Vorstufen des Faktors VIII entsprechen wohl dem von NILSSON (1957) postulierten "v.WILLEBRAND-Faktor", der im Plasma v.WILLEBRAND-Kranker fehlen soll.

PIPER verweist in diesem Zusammenhang auf Beobachtungen an der Tryptophansynthetase von E.coli und N.crassa: Bei der Mehrzahl der Tryptophanmangelmutanten fand man verschiedenes inaktives oder vermindert aktives Enzymprotein, das mit Immunseren gegen normale Tryptophansynthetase reagierte.

Es scheint auch bei der Hämophilie A keine einheitliche Form der Fehlbildung des Faktor VIII-Moleküls zu geben,wie aus der Reaktionsweise hervorgeht, die hämophiles Plasma mit Antikörpern zeigt, die sich bei einigen Hämophilen bilden. Etwa 1o % der Plasmen von Hämophilen reagierte mit diesen Humanantikörpern ebenso stark wie normales Plasma, was DENSON (1969) als Hämophilie A^+ bezeichnete. Gleiches bestätigten HOYER (1968), LARRIEU (1971) und LECHNER (1972). Die Hämophilie A^+ korreliert nicht mit einem speziellen klinischen Bild, kommt aber nur bei Hämophilien mit Faktor VIII-Werten über 1 % Aktivität vor.

Etwa 9o % der Hämophilien werden als Hämophilie A^- bezeichnet. Bei diesen ist entweder keine Reaktion mit dem Humanantikörper vorhanden oder nach LARRIEU und LECHNER nur eine geringe antigene Eigenschaft, die genau der biologischen Aktivität entspricht. Zu dieser Gruppe gehören nach LECHNER wohl alle schweren Hämophilien mit Faktor VIII-Werten unter 1 %. Mit in Kaninchen gegen Faktor VIII gebildeten Antikörpern reagieren Hämophilie A^+ ebenso wie A^-. Die Antigenmenge entspricht den im Plasma gesunder Probanden gefundenen Werten, sie liegt im Durchschnitt sogar leicht darüber (ZIMMERMANN, 1971).

Plasma der v.WILLEBRAND-Patienten reagiert nach LECHNER und BRECKENRIDGE (1971) mit den Humanantikörpern wie auch mit den Kaninchenantikörpern nur entsprechend ihrer biologischen Aktivität.

Auf Grund seiner Untersuchungen postulierte HOYER (1972) für die Humanantikörper eine schwächere Bindungskapazität als für die Kaninchenantikörper, so daß nur bei letzteren stabile Komplexe entstehen könnten, die praezipitieren. Die Befunde von KERNOFF (1973) sprechen dagegen für verschiedene Angriffsstellen dieser Antikörper: Mit speziellen Methoden gelang es, im Kaninchen sowohl praezipitierende als auch Aktivitäts-neutralisierende Antikörper zu differenzieren, die den Humanantikörpern entsprechen. Praezipitierende Antikörper bildeten sich

bei Behandlung der Kaninchen mit Konzentraten von allen Normalpersonen und allen Hämophilen unabhängig von der biologischen Aktivität, bei v.WILLEBRAND-Patienten aber nicht oder nur entsprechend der Höhe der biologischen Aktivität. Die Aktivitäts-neutralisierenden Antikörper bildeten sich dagegen nur bei Konzentraten, die eine entsprechende biologische Faktor VIII-Aktivität aufwiesen, also bei Normalpersonen, leichteren Hämophilien und leichteren v.WILLEBRAND'schen Erkrankungen.

Dies bedeutet eine Bestätigung der bisher beschriebenen Überlegungen und Untersuchungen, wobei KERNOFF sozusagen die Versuchsanordnung umgekehrt hat.

Man kann demnach annehmen, daß die praecipitierenden Kaninchenantikörper, die ja mit dem Plasma aller Hämophilen reagieren, einen anderen Angriffspunkt am Faktor VIII-Molekül haben als die Humanantikörper. Der spezifischere Angriffspunkt der Humanantikörper ist aber nur bei etwa 1o % der Hämophilen vorhanden, bei den anderen 9o % muß die Synthesestörung schon vor der Bildung dieser Stelle liegen.

Die Tatsache, daß bei leichteren Fällen der Hämophilie A^- und der v.WILLEBRAND'schen Erkrankung die antigenen Eigenschaften gegen Humanantikörper genau der Höhe der biologischen Aktivität entsprechen, läßt den Schluß zu, daß diese Patienten in der Lage sind, vereinzelte intakte Faktor VIII-Moleküle zu bilden.

So scheint vieles für die "Mangel-" oder "Fehlbildungstheorie" zu sprechen, obwohl man alle diese Phänomene vielleicht auch mit einem Inhibitor erklären könnte. Von Bedeutung für die Aufklärung der Pathogenese von Hämophilie A^+, A^- und der v.WILLEBRAND'schen Erkrankung scheint die Hypothese einer stufenweisen Faktor VIII-Synthese zu sein, die bei diesen verschiedenen Faktor VIII-Mangelformen an verschiedenen Stellen defekt ist. Danach wäre die Synthese bei der v.WILLEBRAND'schen Krankheit am wenigsten weit fortgeschritten, bei der Hämophile A^- schon soweit, daß eine Reaktion mit Kaninchenantikörpern ein-

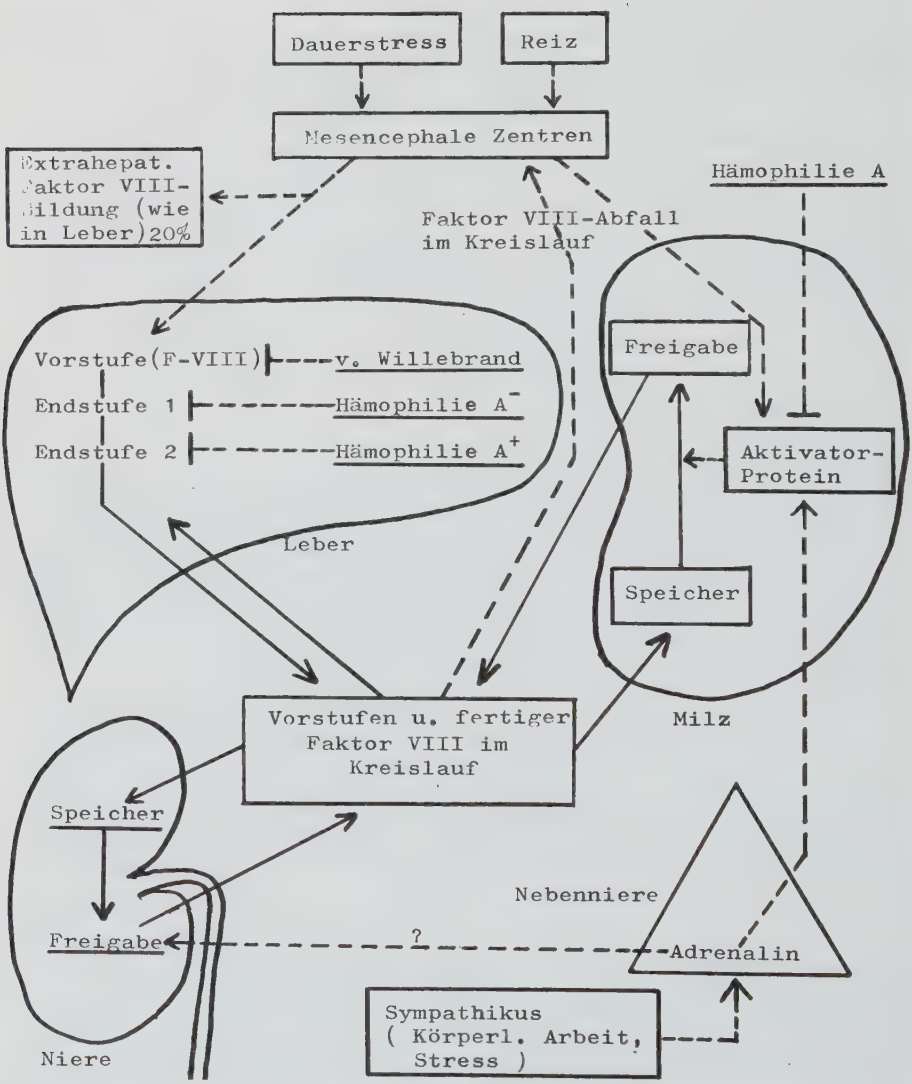


Abb.6: Hypothese zur Synthese und Regulation des Faktors VIII. Defekte bei Hämophilie A und v.WILLEBRAND'scher Erkrankung.

Zeichenerklärung: Transport Faktor VIII ——→
Stimulation - - - →
Blockade oder Störung ——⊣

tritt, und bei der Hämophilie A^+ läge dann ein Faktor VIII-Molekül vor, das mit Humanantikörpern reagieren kann, aber noch nicht biologisch aktiv ist.

Eine endgültige Stellungnahme zur Pathogenese von Hämophilie und v.WILLEBRAND'scher Erkrankung wird aber erst nach Aufklärung der Struktur des Faktor VIII-Moleküls möglich. Eine mögliche Brücke zwischen "Fehlbildungstheorie" und "Inhibitortheorie" schlug PIPER (1964), indem er dem fehlgebildeten Faktor VIII-Molekül durch kompetitive Hemmung Inhibitoreigenschaft zuschrieb.

In Abbildung 6 ist der Versuch gemacht, die Zusammenhänge von Synthese, Regulation und Mangel des Faktors VIII graphisch darzustellen, soweit die heutigen Erkenntnisse begründbare Hypothesen oder teilweise auch schon Beweise erlauben.

1.9. Genetik der Hämophilie A

Wie schon im Abschnitt über die Geschichte der Hämophilie beschrieben, war die Vererbung dieser Krankheit bereits den Talmudgelehrten im 2.Jahrhundet n.Chr. bekannt. Doch erst im Jahre 1820 wurde von NASSE eine heute noch gültige Definition des Vererbungsmodus der Hämophilie gegeben, die einleitend schon

zitiert wurde. Leider hat der Einfluß LOSSENS (1877) die richtige Interpretation NASSES in späteren Jahren wieder verändert. Es wird nach LOSSEN: "die Anlage zu Blutungen durch Frauen übertragen, die selbst keine Bluter sind; nur Männer sind Bluter, vererben aber, wenn sie Frauen aus gesunden Familien heiraten, die Bluteranlage nicht." Das führte nach HECHT (1966 b) dazu, daß noch zur Zeit des 1.Weltkrieges Hämophilen zu einer bezüglich ihrer Nachkommenschaft risikolosen Heirat geraten wurde. Erst die Analyse großer Bluterstämme zwang zur Revision dieser Theorie durch SCHLOESSMANN (1924).

Die Vererbung der Hämophilie A stellt sich heute folgendermaßen dar:

Das für die Synthese von Faktor VIII verantwortliche oder wahrscheinlich nur mitverantwortliche Gen liegt auf dem X-Chromosom und ist defekt. Das hat zur Folge, daß bei Männern durch die XY-Konstellation kein intakter Faktor VIII gebildet werden kann, wenn das einzige X-Chromosom krank ist. Frauen können nur manifest erkranken, wenn bei ihrer XX-Konstellation beide Chromosomen krank sind, die betreffende Frau also homozygot ist. Ist aber nur ein X-Chromosom defekt, so kann bei diesen heterozygoten Frauen das andere gesunde Chromosom für eine ausreichende Faktor VIII-Produktion sorgen; sie ist eine Konduktorin.

Für die Vererbung der Erkrankung ergibt sich nun - wie auch aus Abbildung 7 ersichtlich - daß die männlichen Krankheitsträger, also die Hämophilen, die Krankheit nicht auf ihre Söhne, wohl aber auf alle Töchter vererben. Umgekehrt kann ein Hämophiler sein krankes X-Chromosom nur von mütterlicher Seite erben. Die Männer sind also manifest krank, während die Frauen anscheinend gesund sind, aber auch die Krankheit übertragen.

Wie aus Abbildung 7 hervorgeht, gibt es drei wichtige genetische Möglichkeiten bei der Vererbung der Hämophilie:

1.) Hämophiler Mann und gesunde Frau: Alle Söhne sind gesund, alle Töchter sind Konduktorinnen.

2.) Gesunder Mann und Konduktorin: 5o % der Töchter und der Söhne sind gesund, 5o % der Töchter sind Konduktorinnen und 5o % der Söhne sind Bluter.

3.) Hämophiler Mann und Konduktorin: 5o % der Töchter sind statistisch Konduktorinnen und 5o % homozygote Bluterinnen; 5o % der Söhne sind gesund und 5o % der Söhne sind Bluter.

Eltern	Gen	gesunde Frau		Konduktorin	
Gen		X	X	⊗	X
gesunder Mann	X	XX	XX	⊗X	XX
	Y	XY	XY	⊗Y	XY
Hämophiler	⊗	X⊗	X⊗	⊗⊗	X⊗
	Y	XY	XY	⊗Y	XY

Abb.7 Vererbungsmodus der Hämophilie A
⊗ = krankes Gen
Aus jeder Kombination sind bei den Kindern vier verschiedene Genkombinationen möglich mit jeweils 25 % Häufigkeit

Demnach wird die Hämophilie X-chromosomal rezessiv vererbt und ist das klassische Beispiel eines geschlechtsgebundenen Erbgangs.

Bei einem Teil der Hämophilen läßt sich allerdings innerhalb der Familie keinerlei Anhalt für ein früheres Auftreten von Hämophilie feststellen. Diese Fälle werden durch Spontanmutationen erklärt und als "sporadische Hämophilie" bezeichnet. Diese Form kommt nach HEENE (197o) in 25 - 3o % der Fälle

und nach MÜLLER - BERGHAUS (1971) in 3o - 45 % der Fälle vor. Die Zahlen ließen sich sicher durch genauere Anamnesen verringern, denn nur die wenigsten Patienten konnten z.B. in unserem Patientengut mehr als drei Generationen überblicken. Da ein "Skipping" des kranken Gens über 5 Generationen von Frauen bekannt ist, bevor wieder ein hämophiler Knabe geboren wurde, meinte NILSSON (1966) sogar, daß die meisten sporadischen Fälle in Wirklichkeit durch "Skipping" über mehrere Generationen erklärt werden können.

Andererseits kann man nach WINTROBE (1967) und BITTER (1963) behaupten, daß ein krankhaftes Gen umso schneller aus der Bevölkerung verschwindet, je mehr es die Fortpflanzung behindert. Das bestehende Häufigkeitsgleichgewicht kann demnach nur durch Mutationen aufrechterhalten werden. Die Mutationsrate wird für die Hämophilie A recht einheitlich angegeben und schwankt zwischen $3{,}2 \cdot 10^{-5}$ in Finnland nach IKKALA (196o) und $4{,}1 \cdot 10^{-5}$ in Hamburg nach BITTER (1963).

Betrachtet man die bereits beschriebene Pathophysiologie der Hämophilie und der v.WILLEBRAND'schen Krankheit und berücksichtigt, daß die v.WILLEBRAND'sche Erkrankung dominant autosomal vererbt wird, also Männer und Frauen das Krankheitsbild zeigen, so muß man für die genetische Steuerung der Faktor VIII-Synthese zwei verschiedene Gen-Orte postulieren. Das eine Gen sitzt auf einem Autosom und würde die bei der v.WILLEBRAND'schen Krankheit gestörte Bildung der Faktor VIII-Vorstufe steuern. Das andere Gen sitzt auf dem X-Chromosom und würde die bei der Hämophilie gestörte Bildung der Faktor VIII-Endstufen steuern. Schon GRAHAM (1964) hatte zwei Genloci postuliert, ging aber bei seiner Theorie davon aus, daß das autosomale System als "Induktor" das X-chromosomale Gensystem zur Faktor VIII-Synthese stimuliere.

Unter dem Eindruck der Transfusionsversuche bei der v.WILLEBRAND'schen Erkrankung, die er selbst durchführte (s.Abb.5), änderte GRAHAM (1965) seine Theorie und ersetzte sie durch die Hypothese der "combining subunits", deren Synthese je-

weils von dem autosomalen und dem X-chromosomalen Gen direkt gesteuert wird. Durch komplizierte Kombinationen normaler und fehlgebildeter "subunits" versuchte er, bestimmte prozentuale Faktor VIII-Aktivitäten bei Hämophilen und v,WILLEBRAND-Patienten genetisch zu erklären.

Allerdings kann diese Theorie nicht den verzögerten Beginn und die lange Dauer des Faktor VIII-Anstiegs beim Transfusionsversuch erklären,was für eine echte Neusynthese spricht.Unvereinbar mit dieser "Kombinationstheorie" sind auch die bereits beschriebenen neuesten immunologischen Befunde von DENSON (1973) wie auch anderen Autoren bei Hämophilie und v.WILLEBRAND'scher Erkrankung.Diese lassen sich nur erklären,wenn man dem autosomalen Gen die Bildung einer Faktor VIII-Vorstufe und dem X-chromosomalen Gen die Bildung von Faktor VIII-Endstufen zuschreibt,wie bereits im Abschnitt über die Pathophysiologie ausgeführt wurde.

Es ist auch unwahrscheinlich, daß die Regulation des Faktor VIII-Spiegels von den autosomalen und X-chromosomalen Genen geleistet wird. Man muß vielmehr heute annehmen, daß inaktive Faktor VIII-Vorstufen, die bei der v.WILLEBRAND'schen Erkrankung fehlen, im Kreislauf zirkulieren und über das bereits beschriebene mesencephale Regelzentrum die Bildung der Faktor VIII-Endstufe nach Bedarf angeregt wird (s.Abb.6). Dafür spricht besonders die gleiche Zeitspanne von etwa 6 Stunden zwischen Produktionsreiz und Synthesebeginn, die bei den Transfusionsversuchen (GRAHAM, 1965) und der Pneumencephalographie (MANNUCCI, 1971) gleich ist.

Ob es möglicherweise noch eine dritte genetische Regulationsstelle für die Faktor VIII-Synthese gibt, mag dahingestellt bleiben. Immerhin beschrieb HENSON (1965) eine holländische Familie mit Faktor VIII-Werten um 1o % bei weiblichen und männlichen Familienangehörigen und eindeutig dominantem Erbgang. Durch einen Transfusionsversuch mit hämophilem Plasma und durch die klinischen Daten konnte HENSEN eine v.WILLEBRAND'sche Erkrankung ausschließen. Merkwürdig ist auch ein von Mc BRIDE (1971) beschriebener Fall eines weiblichen Faktor

VIII-Mangels mit Faktor VIII-Werten von 1 % bei gesundem Vater und mütterlichen Faktor VIII-Werten von 87 - 2oo %. Auch hier konnte eine v.WILLEBRAND'sche Erkrankung ausgeschlossen werden.

Das Hämophilie-Gen liegt nach DAVIES (1963) und HARRISON (1964) auf dem X-Chromosom in der Nähe des Gens für die Xg-Blutgruppe, dem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel und die Deuteranopsie, so daß sich folgende Reihenfolge ergibt:

Xg - G6PD - Deuteranopsie - Hämophilie.

1.1o. Schweregrade, Klinik, Therapie und Prognose der Hämophilie

Abhängig vom Ausmaß der Aktivitätsminderung des Faktors VIII wurden drei Schweregrade der Hämophilie A nach HEENE (197o) unterschieden.

1. Schwere Form = Faktor VIII 0 - 1 %
2. mittelschwere Form = Faktor VIII 1 - 5 %
3. leichte Form = Faktor VIII 5 - 25 %

Man kann mehr als 5o% der Fälle der schweren Form zurechnen. Das ist zum Teil wohl auch darauf zurückzuführen, daß die leichteren Formen nicht in allen Fällen klinisch erfaßt werden. Nach LANDBECK (1969) entfielen in Hamburg von 168 mit Hämophilie belasteten Familien 62% auf die schwere Form, 18% auf die mittelschwere Form und 2o% auf die leichte Form.

Der Schweregrad ist nach LANDBECK offenbar genetisch determiniert, denn er soll innerhalb einer Familie konstant bleiben. Diese Familienkonstanz des Hämophilieschweregrades wird allerdings von zahlreichen Untersuchern bestritten (PITNEY, 1962; KERR, 1966 a und b; VELTKAMP, 1968; DENSON, 1969), worauf später eingegangen werden soll. Die Genetik der verschiedenen Formen ist dieselbe. Der Schweregrad der Hämophilie korreliert mit der Schwere der klinischen Manifestation.

Die Klinik der Hämophilie A kann im Rahmen dieser Arbeit nur stichwortartig behandelt werden.

Die schwere Form wird meist schon im ersten Lebensjahr diagnostiziert, die leichteren Formen erst in späteren Lebensjahren. Besonders stark ist die Blutungsneigung zur Zeit der Pubertät. Sie läßt jenseits des 3o. Lebensjahres nach.

Neben den posttraumatischen Blutungen stehen die rezidivierenden Hämarthrosen im Vordergrund der Symptomatik, die schließlich zu Versteifungen der Gelenke führen können. Schwerere Weichteil- und Muskelblutungen verursachen Schock und Anämie, aber besonders auch ischämische Nekrosen, Druckschädigungen von Nerven, Muskeldegeneration und Infektionen. Intraossäre Blutungen können zur Fehldiagnose von Knochentumoren führen. Abdominelle Blutungen zeigen das Bild des "akuten Abdomens". Blutungen im Nasen-Rachenraum können die oberen Luftwege verschließen. Tagelange Nierenblutungen sind sehr häufig und führen zu Nierenkoliken und Anämien. Zu schweren neurologischen Ausfällen kommt es bei intrakraniellen Blutungen, die häufig auch von Krampfanfällen begleitet werden.

Größere Spontanblutungen sind nur bei Restaktivitäten des Faktors VIII unter 3 %, also bei der schweren und mittelschweren Form der Hämophilie A zu erwarten.

Die Therapie der Hämophilie A ist bisher nur symptomatisch. Lokale Behandlungsmaßnahmen bestehen in Druckverbänden, Kältepackungen und nach Stillstand der Blutungen in passiven und aktiven Bewegungsübungen. Im Vordergrund der Behandlung akuter Blutungen bei Hämophilie steht jedoch heute die Substitution der fehlenden Faktor VIII-Aktivität. Behandlungsversuche mit anderen, unspezifischen Pharmaka wie Antifibrinolytika, Erdnußextrakten und oralen Antikonzeptiva zeigten keine befriedigenden Ergebnisse (HEENE, 197o).

Die gezielte Substitutionstherapie wurde durch Verbesserungen in der Plasmaeiweißfraktionierung und in der Lagerung in nati-

vem Zustand vor allem durch Gefriertrocknung ermöglicht. Damit stehen angereicherte Fraktionen von Faktor VIII zur Verfügung. Eine Substitution mit Vollblut ist heute wegen der bekannten Risiken und der Volumenbelastung in den Hintergrund getreten. Auch Frischplasma sollte nur noch als brauchbares Substrat in einer Notfallsituation und zur Stillung spontaner Blutungen geringen Ausmaßes (BEESER, 1974) angesehen werden.

Die Indikationsstellung zur Anwendung Faktor VIII-haltiger Plasmakonzentrate muß streng gehandhabt werden. Die Aufbereitung der Konzentrate ist aufwendig und das Ausgangsplasma steht nur begrenzt zur Verfügung. Für den Patienten gibt es Risiken, von denen die Übertragung der Serumhepatitis als wichtigstes genannt werden muß. Auch bei sorgfältigster Auswahl der Spender kann nicht sicher verhindert werden, daß die großen Plasmapools, aus denen die Konzentrate angereichert werden, Hepatitisviren enthalten. Allerdings bildet sich bei polytransfundierten Hämophilen in den meisten Fällen eine mehr oder weniger starke Immunität gegenüber dem Hepatitisvirus aus. Als weitere Resikofaktoren der Substitutionstherapie seien seltene urtikarielle und anaphylaktische Reaktionen, vereinzelte hämolytische Zwischenfälle bei massiver Substitution und die Bildung von spezifischen Faktor VIII-Inhibitoren erwähnt (GÖBEL, 1972; SEELER, 1972).

Die Auswahl des Faktor VIII-Konzentrats für eine notwendige Substitution richtet sich nach Art und Schwere der Blutung und der für eine sichere Hämostase erforderlichen Anhebung des Aktivitätsspiegels des Faktors VIII. BEESER (1974) gibt hier folgende Erfahrungswerte an: Bei leichteren Verletzungsblutungen, leichteren Gelenk-, Muskel- oder Hautblutungen und zur Extraktion einzelner Zähne reicht eine Faktor VIII-Aktivität von 1o - 2o % aus. Zur Behandlung cerebraler, intestinaler oder renaler Blutungen, ausgedehnterer Verletzungen, mittelschwerer Operationen oder zur Extraktion mehrerer Zähne ist ein Faktor VIII-Aktivitätsspiegel von 15 - 35 % erforderlich. Vor großen Operationen oder bei schwersten Verletzungs-

blutungen muß die Faktor VIII-Aktivität auf über 5o % der Norm angehoben werden. Als eine einfache Berechnungsformel für die benötigten Einheiten an Faktor VIII wird das Produkt aus kg Körpergewicht x gewünschtem Faktor VIII-Anstieg genannt. Als eine Aktivitätseinheit ist dabei die Aktivität des Faktors VIII definiert, die in 1 ml frischem Normalcitratplasma gefunden wird.

Die Infusionsintervalle lassen sich aus der Halbwertszeit des Faktor VIII von 1o - 18 Stunden berechnen. Die Dauer der Therapie richtet sich nach der Schwere der Blutung, doch reicht auch bei schweren operativen Eingriffen meist eine Behandlungsdauer von 14 Tagen aus.

In besonderen Behandlungszentren wird heute die sogenannte Heimselbstbehandlung hämophiler Patienten mit Faktor VIII-Konzentraten durchgeführt. Diese Behandlungsmethode wurde in den USA angeregt (FRANKLIN, 1971) und in Deutschland erstmalig in größerem Umfang von EGLI und BRACKMANN durchgeführt. Die Patienten erlernen die intravenöse Selbstinjektion sowie die Früherkennung von Blutungen und von Nebenwirkungen der Konzentrat-Behandlung. Dabei stehen sie unter ständiger ärztlicher Überwachung. EGLI und BRACKMANN (1972) beobachteten bei selbstbehandelnden Hämophiliepatienten eine Verminderung der Bettlägerigkeit um 95 % sowie der Blutungshäufigkeit um 14,5 %.

Die Prognose der Hämophilie hat sich in den letzten Jahren durch die sofortige Substitutionstherapie bei Auftreten einer Blutung entscheidend gebessert. Erreichten im 19.Jahrhundert nur 1o % der Hämophilen das 21.Lebensjahr und betrug in den vierziger Jahren noch das mittlere Lebensalter der Hämophilen nur 16,5 Jahre, so konnte MARX (1973) in der Altersgruppe der 19- bis 29-jährigen keine Übersterblichkeit der Hämophilen gegenüber der übrigen Bevölkerung mehr feststellen. Auch das Ausmaß von Sekundärerscheinungen der hämophilen Blutungen konnte durch die verbesserte Betreuung und Therapie erheblich vermindert werden.

1.11. Häufigkeit der Hämophilien

Nach LANDBECK (1969) ist die Hämophilie die häufigste angeborene Gerinnungsstörung. In seinem Patientengut fielen 97,5 % der Familien auf die Gesamtgruppe der Hämophilie. Das entspricht auch den Beobachtungen von NILSSON (1961). LANDBECK fand in Hamburg auf 4500 Knabengeburten einen Hämophilen, was einer Zahl von ca. 1:10000 der Gesamtbevölkerung entspricht. Die gleiche Zahl fand QUICK (1966) bei der weißen Bevölkerung der USA und DEN OTTOLANDER (1955) in Holland. IKKALA (1960) fand in Finnland eine Häufigkeit von 1:13000 und SJØLIN (1960) in Dänemark 1:14000. Davon entfallen übereinstimmend mit verschiedenen Autoren etwa 85 % auf die Hämophilie A und 15 % auf die Hämophilie B. JUNG (1959 a) errechnete als Durchschnitt von 1353 Fällen aus 16 Untersuchungen verschiedener Länder für die Hämophilie A 82 % und die Hämophilie B 18 %.

Diese Zahlen beziehen sich allerdings nur auf die schwere und mittelschwere Form der Hämophilie, da die meisten leichteren Fälle nur selten klinisch erfaßt werden.

2. Die Konduktorin der Hämophilie A

2.1. Definition und Einteilung der Konduktorinnen

Da eine Konduktorin oder Überträgerin der Hämophilie A nicht manifest erkrankt, ist es nicht möglich, sie klinisch zu erkennen. Sie kann bisher nur genetisch definiert werden. Demnach ist eine Konduktorin eine heterozygote Trägerin der Hämophilie, sie hat also ein gesundes und ein krankes X-Chromosom.

Es gibt nun Frauen, die man von ihrem Stammbaum her sicher als Konduktorin bezeichnen kann (proven carrier), andere, die man wahrscheinlich als Konduktorin bezeichnen kann (probable carrier) und Frauen, die man nur möglicherweise als Konduktorin bezeichnen kann (potential carrier).

Eine sichere Konduktorin ist nach HEENE (197o):
a) die Tochter eines hämophilen Vaters,
b) die Mutter von mindestens zwei hämophilen Söhnen oder eines hämophilen Sohnes und einer sicheren Konduktorin,
c) die Mutter nur eines hämophilen Sohnes, in deren direkter Verwandtschaft ein weiterer Fall von Hämophilie nachweisbar ist.

Eine wahrscheinliche Konduktorin ist die Mutter nur eines hämophilen Sohnes ohne sonstige Fälle von Hämophilie in der direkten Verwandtschaft.

Eine mögliche Konduktorin ist:
a) die Mutter, Schwester oder Tochter einer sicheren oder wahrscheinlichen Konduktorin,
b) grundsätzlich jede andere Frau in der direkten Verwandtschaft eines Hämophilen, die nach dem Erbmuster der Hämophilie eine Konduktorinneneigenschaft tragen könnte.

Diese Einteilung will für die "sichere Konduktorin" sagen, daß bei den erwähnten familiären Konstellationen die betreffende Frau mit 1oo % Sicherheit die oben gegebene Definition der Konduktorin erfüllt. Bei einer "wahrscheinlichen Konduktor-

rin" kann es sein, daß diese Frau die Definition der Konduktorin erfüllt; das würde sich bei der Geburt eines zweiten hämophilen Sohnes oder der Aufdeckung eines weiteren Falles von Hämophilie in der Familie zeigen. Es kann aber auch sein, daß die betreffende Frau selbst gesunde X-Chromosome hat und der einzelne hämophile Sohn das Ergebnis einer neuen Mutation ist.

Hier wird die Problematik dieser Einteilungen deutlich: Falls die bereits beschriebenen Neumutationen in der Entwicklung der Eizellen auftreten würden, so wäre es denkbar, daß eine Mutation in einer embryonalen Stammzelle einer Frau stattgefunden hätte, aus der sich dann eine Gruppe kranker Gameten entwikkelt. So könnte dann mehr als ein hämophiler Sohn geboren werden, obwohl die Mutter homozygot gesund wäre. Solange die Lokalisation der Neumutation nicht eindeutig geklärt ist, muß daher die Definition einer sicheren Konduktorin durch zwei hämophile Söhne (Punkt b), wie sie überall in der Literatur gegeben wird, mit Vorsicht behandelt werden. Darauf weist auch VELTKAMP (1968) hin.

Dieses Problem würde allerdings keine Rolle mehr spielen,wenn man die Definition der wahrscheinlichen Konduktorin korrigieren müßte. Es ist denkbar, daß alle wahrscheinlichen Konduktorinnen tatsächlich sichere Konduktorinnen sind und selbst bereits ein krankes X-Chromosom tragen. Diese Vermutung äußerte BITTER (1963) und stellte Berechnungen an,die darauf hinweisen, daß die Genmutation der "sporadischen Hämophilie" im X-Chromosom der männlichen Samenzellen stattfindet. Dieses würde dann zunächst immer auf die Tochter gelangen, die demnach nicht als wahrscheinliche, sondern als sichere Konduktorin zu betrachten ist. NILSSON (1966) hatte bei allen 14 von ihr untersuchten wahrscheinlichen Konduktorinnen pathologische Faktor VIII-Werte gefunden, was diese Theorie stützen würde. Es soll eine der Aufgaben dieser Untersuchungen sein, dieses Problem zu klären.

Der Begriff "mögliche Konduktorin" bedeutet, daß vom Stammbaum der Frau her die Möglichkeit besteht, daß sie die Kriterien

für die Definition einer Konduktorin erfüllt. Die statistische Wahrscheinlichkeit beträgt aber je nach Verwandtschaftsverhältnis nur 5o % oder weniger. Ob die einzelne Frau nun tatsächlich Konduktorin ist oder ob sie homozygot gesund ist, kann bisher noch nicht durch Chromosomenanalyse festgestellt werden. Ob man es durch Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität im Plasma feststellen kann, soll Gegenstand dieser Untersuchungen sein.

2.2. Spezielle Genetik der Konduktorin

Die Konduktorin der Hämophilie trägt ein gesundes und ein krankes X-Chromosom. Nun könnte man annehmen, daß ein gesundes X-Chromosom ebenso wie beim Mann für eine normale Faktor VIII-Aktivität sorgen kann.

Zahlreiche Untersuchungen, die im folgenden Kapitel genauer besprochen werden sollen, haben aber gezeigt, daß Konduktorinnen eine durchschnittliche Faktor VIII-Aktivität von 4o - 5o % haben. Entsprechend haben gesunde Frauen mit zwei X-Chromoso-

men normale Faktor VIII-Werte und nicht, wie man vermuten könnte, die doppelte Aktivität wie Männer. Auch Frauen mit Chromosomenanomalien wie z.B. XXXX haben nach LENZ (1965) normale Faktor VIII-Werte.

Diese Befunde werfen genetische Probleme auf, die dadurch noch kompliziert werden, daß man bei den Konduktorinnen eine erhebliche Schwankungsbreite der Faktor VIII-Aktivität fand, die zu weiten Überschneidungen mit den bei Normalpersonen gemessenen Werten führten (s.Tabelle 9).

Tabelle 8 nach LENZ (1965) Enzymaktivitäten bei heterozygoten Trägern von Enzymmangelkrankheiten

Erkrankung	Enzym	$\frac{b}{a+c}$ *
Acatalasia	Catalase	o,44
Methemoglobinemia	NAD diaphorase	o,47
Galactosemia	Galactose-1-phosphate uridyl transferase	o,5o
Suxamethonium sensitivity	Serum cholinesterase	o,51
Pyruvate kinase deficiency	Pyruvate kinase	o,46
Histidinemia	Histidase	o,5o
von Gierke's Krankheit	Glucose-6-phosphatase	o,5o

*a = Aktivität bei normalen Homozygoten
b = Aktivität bei Heterozygoten
c = Aktivität bei kranken Homozygoten

Diese Beobachtungen konnten aber nicht nur bei der Hämophilie gemacht werden. Nach LENZ (1965) sind etwa 3o Enzymmangelkrankheiten bekannt. Diese werden fast alle autosomal rezessiv vererbt und die heterozygoten Träger zeigen phänotypisch keine Defekte. Das beruht aber nur darauf, daß die Natur meist mit großen Enzymüberschüssen arbeitet. Denn wie aus Tabelle 8 hervorgeht, zeigen die heterozygoten Träger der Enzymdefekte Werte, die im Mittel 5o % der Werte normaler Homozygoter betragen.

Ähnlich wie bei der Hämophilie bestehen auch hier Aktivitätsüberschneidungen zwischen Heterozygoten und Gesunden. LENZ zog

aus der linearen Beziehung zwischen Genmenge und Enzymmenge den Schluß, daß es keinerlei Regulationsmechanismus gibt, um die Enzymaktivität bei Heterozygoten auf normale Werte zu bringen.

In diesem Zusammenhang können die Begriffe "rezessiv" und "dominant" relativiert werden, denn sie treffen zwar auf den Phänotypus dieser Erkrankungen zu, nicht aber auf die Molekularebene der Gene. So könnte man wie NILSSON (1959) die Hämophilie auch als "semidominant" bezeichnen.

Allgemein wird zur Erklärung der verminderten Enzymmengen bei Heterozygoten und besonders der Faktor VIII-Werte bei Konduktorinnen die sogenannte "Lyon-Hypothese" herangezogen. Nach Untersuchungen an Mäusen postulierte Frau LYON (1961, 1962), daß in der weiblichen Frühembryonalzelle eines von beiden X-Chromosomen der somatischen Zellen inaktiviert und somit funktionell unwirksam wird. Dieses X-Chromosom ist pyknotisch und bildet das erkennbare Geschlechtschromatin (Barr-Körperchen). In den einen Zellen stammt dieses inaktive X-Chromosom vom Vater, in den anderen Zellen von der Mutter. Auf diese Weise können normale Frauen mit dem einen aktiven X-Chromosom die gleichen Enzymmengen bilden wie gesunde Männer. Für die Konduktorinnen würde das bedeuten, daß sie ein Mosaik von gesunden und kranken Zellen besitzen. Die gesunden Zellen produzieren eine normale Menge an Faktor VIII, die kranken Zellen produzieren dagegen inaktiven oder vermindert aktiven Faktor VIII, also auf Grund der bisher beschriebenen pathophysiologischen Überlegungen defekten Faktor VIII.

Aus der verschiedenen Verteilung dieser zwei Zellpopulationen in jeder Frau läßt sich die von einigen Autoren beobachtete Streuung der Faktor VIII-Werte bei Heterozygoten erklären bis hin zu pathologischen Werten bei einseitigem Übergewicht der defekten Zellen und fast normalen Werten bei Übergewicht der gesunden Zellen.

Ein solches Zellmosaik konnte für eine Form des Glucose-6-

Phosphat-Dehydrogenase-Mangels in den Erythrozyten heterozygoter Genträger von DAVIDSON (1963) nachgewiesen werden. Er fand eine Zellpopulation von Erythrozyten mit normalen Enzymmengen und eine andere mit stark verminderten Aktivitäten.

Im Vergleich zum komplexen biologischen Geschehen ist die Lyon-Hypothese sicher vereinfachend und kann deshalb nicht alle Phänomene erklären.

LENZ hält es z.B.für unverständlich, wieso beide Geschlechter die gleiche Standardabweichung in der Streuung der Faktor VIII-Werte haben. Man müßte eigentlich bei gesunden Frauen eine geringere Standardabweichung finden als bei Männern. Denn innerhalb einer Frau bilden sich durch die zwei Zellpopulationen bereits Mittelwerte von Faktor VIII-Aktivität, wie sie von den zwei verschiedenen X-Chromosomen determiniert sind. Dies läßt sich nicht befriedigend durch die Existenz des zweiten autosomalen Genlocus erklären, der doch bei Frauen und Männern nicht unterschiedlich beschaffen sein kann.

Bei Heterozygoten mit Chromosomenanomalien wie XXXX dürfte man nach der Lyon-Hypothese andere Werte erwarten als bei sonstigen Heterozygoten, was aber nicht der Fall ist.

RUSSEL (1963) hat ebenfalls nach Untersuchungen an Mäusen für diese Phänomene einen Erklärungsversuch gegeben, der den Kern der Lyon-Hypothese modifiziert: nach RUSSEL werden die X-Chromosomen nur teilweise inaktiviert, so daß die Restaktivität einen zusätzlichen variablen Faktor im System darstellt.

Man muß hier allerdings die Frage stellen, warum man unbedingt von einem Gen, bei dem bisher nur die Zuständigkeit für die Qualität des Faktors VIII bewiesen ist,auch die ausschließliche Kontrolle über die Quantität dieses Faktors verlangt. Betrachtet man die für andere Enzyme oder gar Hormone üblichen Regelmechanismen des Menschen, so findet man meist einen zusätzlichen Rückkoppelungsmechanismus. Von einer zentralen Stelle wird der aktuelle Wirkspiegel registriert, mit einem Soll-

wert verglichen und der Befehl zur Produktion oder Nichtproduktion gegeben. Diese zentrale Stelle ist von anderen genetischen Loci abhängig als der Produktionsort des Wirkstoffs und richtet sich zusätzlich nach den für eine bestimmte Situation spezifischen Anforderungen des Organismus.

Wie im Abschnitt über die Beeinflussung der Faktor VIII-Aktivität dargelegt wurde, bietet sich das Mesencephalon nach den Versuchen von GUNN (1967) und MANNUCCI (1971) geradezu als eine solche zentrale Regulationsstelle für den Faktor VIII an, die unabhängig von der sympathicusgesteuerten Adrenalinausschüttung arbeitet (s.Abb.6).

Ein solcher Regelmechanismus könnte ohne weiteres die verschiedenen Faktor VIII-Spiegel bei monozygoten Zwillingen erklären, die nach Untersuchungen von KERR (1966 b) nahezu den gleichen Korrelationskoeffizienten aufweisen wie dizygote Zwillinge. Auch ließe sich die bereits beschriebene große Schwankungsbreite der Normalwerte und die starke Beeinflußbarkeit des Faktor VIII-Spiegels durch exogene Ursachen erklären.

Für eine nicht rein genetische Regulation des Faktor VIII-Spiegels sprachen auch die Befunde von PITNEY (1962), VELTKAMP (1965 b) und KERR (1966 b), die keine Beziehung zwischen Faktor VIII-Werten und Verwandtschaftsverhältnissen feststellen konnten, wie z.B. nicht zwischen Brüdern und Schwestern (s. Tabelle 5).

Bei gesunden Brüdern von Hämophilen findet man nach LENZ keine ähnlicheren Faktor VIII-Werte als bei anderen Personen, obwohl diese alle das gleiche gesunde X-Chromosom besitzen. Auch dieses Phänomen läßt sich nicht ausreichend mit dem zweiten autosomen Gen erklären, da man das X-Chromosom nicht, wie GRAHAM (1964) es in seiner inzwischen von ihm revidierten These tat, als völlig der Kontrolle des Autosoms unterstellt ansehen kann.

Es ist aber erstaunlich, daß dieses Regulationszentrum die

Faktor VIII-Werte bei Heterozygoten nicht auf Normalwerte bringt. Denn die nach der Lyon-Hypothese - der ein Regulationszentrum nicht widerspricht - gesunden Zellen könnten durch Produktionssteigerung ohne weiteres für normale Faktor VIII-Aktivitäten sorgen, wie die Aktivitätssteigerungen bei Stress oder Pneumencephalographie zeigen, MEYER-LINDENBERG (1968), MANNUCCI (1971). Man muß deshalb annehmen, daß dieses Regulationszentrum auch auf die defekten oder unreifen Faktor VIII-Moleküle reagiert, die bei allen Hämophilen und Konduktorinnen in normaler Menge oder sogar vermehrt (DENSON, 1973) vorhanden sind. Es wird also offenbar nur die Summe von aktivem plus inaktivem Faktor VIII konstant gehalten.So läßt sich auch die Entstehung einer leichteren Hämophilie erklären, die offensichtlich ebenfalls nicht zur Produktion normaler Faktor VIII-Werte stimuliert wird, obwohl dies hier wie bei den Konduktorinnen möglich wäre. Hier sei der von LECHLER (1969) beschriebene Fall eines Hämophilen, dessen Faktor VIII nach Kollaps von 6% auf 1oo % stieg, nochmals in Erinnerung gebracht. Bei MANNUCCI (1971) stieg der Faktor VIII-Wert eines Hämophilen 9o Minuten nach Pneumencephalographie von 8% auf 24 %. Bei der mittelschweren und leichten Hämophile ist das kranke Gen zur Produktion eines Anteils normaler Faktor VIII-Moleküle befähigt, ebenso wie ein gesundes Gen normalerweise sicherlich auch einige defekte Moleküle als "Ausschußware" produzieren wird. Dieser fließende Übergang zwischen kranken und gesunden Genen zeigt sich auch in dem Phänomen der Hämophilie A^+ und A^-, die DENSON (1969) als erster beschrieb.

Anders scheint es bei der v.WILLEBRAND'schen Erkrankung zu sein. Hier scheint ständig ein maximaler Produktionsreiz zu bestehen, der nach Infusion normalen oder hämophilen Plasmas (GRAHAM, 1965) die Neusynthese mit der auch nach Pneumencephalographie üblichen Verzögerung von etwa 6 Stunden stimuliert. Denn es ist schwer einzusehen,wie eine Plasmainfusion, die im Fall von Normalplasma den Faktor VIII-Spiegel sogar erhöht, einen Produktionsreiz ausüben kann. Bei leichteren Fällen der v.WILLEBRAND'schen Erkrankung kann das kranke Gen trotz maxi-

maler Produktion offenbar nicht mehr als den vorhandenen Faktor VIII-Spiegel sicherstellen.

Zusammenfassend ergibt sich für die Genetik der Konduktorin und die Regulation ihres Faktor VIII-Spiegels folgendes hypothetische Bild:

Als Produktionsstätte des Faktors VIII besteht nach der Lyon-Hypothese ein Zellmosaik von Zellen mit einem gesunden und anderen Zellen mit einem kranken X-Chromosom. Die einen Zellen produzieren normalen Faktor VIII, die anderen Zellen produzieren defekten Faktor VIII (Vorstufen!). Das mesencephale Regulationszentrum ist nicht in der Lage, den defekten vom normalen Faktor VIII zu unterscheiden, und nimmt daher eine scheinbar normale Faktor VIII-Produktion an. Entsprechend seiner genetischen und situationsgebundenen Steuerung stellt das Regulationszentrum nun den Faktor VIII-Spiegel auf den individuellen Sollwert ein. Der tatsächliche Faktor VIII-Gehalt ist dann dieser Sollwert minus den Produktionsausfall durch die Zellen, die entsprechend der Lyon-Hypothese ein krankes X-Chromosom tragen.

2.3. Bisherige Untersuchungen zur Erkennung von Konduktorinnen der Hämophilie A

Schon lange versucht man, Konduktorinnen an einer Blutungsneigung oder Gerinnungsstörung als solche zu erkennen. Beobachtungen aus den dreißiger und vierziger Jahren über Blutungsneigungen bei Frauen sind wegen der damaligen unzureichenden Möglichkeiten der Laboruntersuchungen kaum der Hämophilie zuzuordnen. Auch hielt man Manifestationen der Hämophilie bei Frauen lange Zeit für unmöglich, da diese entweder heterozygot und deshalb phänotypisch gesund oder homozygot sein müßten. Nach der Letalfaktortheorie von BAUER (1922) wäre eine homozygote Frau angeblich nicht lebensfähig gewesen. Erst die 1947 gelungene Züchtung und Aufzucht von homozygoten Hündinnen mit Hämophilie durch BRINKHOUS (195o) widerlegte die Letalfaktorentheorie. POLA (1965) wies auf vier beschriebene Fälle von homozygoten Trägerinnen der Hämophilie seit 195o hin. Bei den übrigen 26 Arbeiten über hämophile Blutungsneigungen bei Frauen konnte POLA in den meisten Fällen diese Frauen als heterozygote Träger der Krankheit identifizieren. Schon SCHLOESSMANN (1924, 193o) hatte auf eine längere Gerinnungszeit bei einigen sicheren Konduktorinnen der Hämophilie hingewiesen. Dies wurde von zahlreichen Autoren bestätigt, von anderen aber verneint. Ebenso fanden viele Untersucher hohe Restprothrombinmengen bei sicheren Konduktorinnen, andere dagegen nicht, worüber NILSSON (1959) eine ausführliche Literaturaufstellung gibt.

Messungen der Faktor VIII-Mengen bei Konduktorinnen führte als erster GRAHAM (1953) durch und fand in einer großen Bluterfamilie mit leichter Hämophilie bei 6 von 1o Konduktorinnen erniedrigte Faktor VIII-Werte. Er nahm an, daß es sich hier um ein besonderes Allel bei leichter Hämophilie handele. Dies schien durch die Befunde von GARDIKAS (1957) bestätigt, der bei 1o sicheren Konduktorinnen aus Familien mit schwerer Hämophilie normale Faktor VIII-Werte fand. Durch die Untersuchungen zahlreicher anderer Autoren, die Tabelle 9 entnommen wer-

den mögen, konnte später gezeigt werden, daß die Konduktorinnen der leichten wie der schweren Hämophilie die gleichen Eigenschaften aufweisen.

Dabei unterscheidet sich die Methodik der einzelnen Untersucher in der Anwendung verschiedener Varianten von Einstufen- oder Zweistufenmethoden zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität, wie sie später beschrieben werden sollen. Seit 1970 gibt es zusätzlich die Möglichkeit, diese biologischen Faktor VIII-Aktivitäten mit den immunologisch gefundenen Faktor VIII-Antigenmengen zu vergleichen.

Neben den methodischen Unterschieden wird ein Vergleich der verschiedenen Untersuchungen durch die unterschiedlichen oder fehlenden Angaben über die genetische Definition, das Alter, die Medikamenteneinnahme und eventuelle Erkrankungen der untersuchten Konduktorinnen erschwert. Bei Aufstellung der Tabelle 9 wurde als untere Grenze des Normalen ein Faktor VIII-Gehalt von 60 % gesetzt. Es wurden also alle sicheren Konduktorinnen als "erkannt" bezeichnet, deren Faktor VIII-Aktivität unter 60 % lag (s.Abschnitt über Normalwerte des Faktors VIII). Dennoch sind die Prozentangaben nicht ohne weiteres vergleichbar, da jeder Untersucher eine andere Gruppe von "Normalpersonen" als 100 % gesetzt hat, die bei der Streubreite der Normalwerte (s.Tab.3) kaum als identisch angesehen werden können.Als weiteren nicht kalkulierbaren Faktor muß die unterschiedliche psychische Einstellung der Blutentnahme gegenüber angesehen werden. Wie bereits ausgeführt, kann jeder Stress - auch psychischer Art - zu einer erheblichen Steigerung der individuellen Faktor VIII-Werte führen. Vielleicht ist es so erklärbar, daß GARDIKAS (1957) in Griechenland bei allen sicheren Konduktorinnen hohe Faktor VIII-Werte fand, während NILSSON (1959) in Schweden bei allen sicheren Konduktorinnen vor der Menopause Faktor VIII-Werte unter 60 % fand.

Dennoch soll nach Besprechung der einzelnen Untersuchungen unter Berücksichtigung dieser Schwierigkeiten ein Vergleich der Befunde versucht werden.

Tabelle 9 Bisherige Untersuchungen verschiedener Autoren zur Erkennung von sicheren Konduktorinnen

	Name	Jahr	Meth.	Fälle	davon erkannt	F VIII bei Kondukt.		Bemerkungen
						Streubreite	Mittel	
1	GRAHAM+	1953	E	1o	6 = 6o%	-	-	leichte Hämophilie
2	MARGOLIUS+	1956	A	19	1 = 5%	-	-	
3	GARDIKAS+	1957	Z	1o	o = o%	8o -11o%	95%	schwere Hämophilie
4	DIDISHEIM+	1958	A	63	8 = 13%	-	-	sichere u.wahrsch.K.
5	BIGGS+	1958	Z	7	4 = 57%	25 -1oo%	-	
6	NILSSON	1959	E	13	13 =1oo%	15 - 6o%	39%	1 Menopause > 6o%
	NILSSON	1959	Z	9	6 = 67%	31 - 73%	51%	
7	PITNEY	1959	Z	16	6 = 38%	26 -1oo%	64%	
8	BENTLEY+	196o	A	26	23 = 92%	3o - 4o%	35%	
9	RAPAPORT	196o	Z	35	17 = 49%	22 -135%	58%	
1o	GOEDECKE	1962	E	14	1o = 71%	26 -1oo%	47%	
11	NILSSON	1962	E	19	19 =1oo%	15 - 6o%	37%	1 Fall 49-1oo%
12	PARKS+	1964	E	12	12 =1oo%	4o - 71%	47%	bei Hunden!
13	GUGLER	1965	E	24	24 =1oo%	16 - 6o%	34%	4 Menopause > 6o%
14	MULDER	1965	E	17	17 =1oo%	24 - 6o%	48%	Vergl.mit N-Bruder
15	CAEN	1966	Z	16	6 = 38%	4o -17o%	82%	
16	GOUDEMAND	1966	Z	21	16 = 76%	22 -1oo%	47%	
17	KERR	1966	Z	29	23 = 79%	26 -126%	48%	
18	MANDALAKI	1966	E	17	16 = 94%	2o -1oo%	44%	1 Menopause > 6o%
19	NILSSON	1966	E	7	7 =1oo%	15 - 6o%	38%	2 Menopause > 6o%
2o	VELTKAMP	1968	E	3o	19 = 63%	14 -122%	51%	

Fortsetzung Tabelle 9

Name	Jahr	Meth.	Fälle	davon erkannt	F VIII bei Kondukt.		Bemerkungen
					Streubreite	Mittel	
21 BENNETT	197o	Z	6	6 =1oo%	36 - 52%	46%	
22 ZIMMERMANN	1971b	E	25	12 = 48%	17 -18o%	74%	
		J	25	23 = 92%	o,13-1,o4	o,52	Aktivität/Antigen
23 NORÉN	1972	E	1o	9 = 9o%	26 -1oo%	51%	
		Z	1o	7 = 7o%	25 -1oo%	54%	
24 MEYER	1972	E	9	8 = 89%	25 - 65%	46%	
		J	9	9 =1oo%	o,35-o,65	o,45	Aktivität/Antigen
25 DENSON	1973	Z	18	13 = 72%	28 - 82%	53%	
		J	18	15 = 83%	o,26-o,81	o,45	Aktivität/Antigen

E = Einstufenmethode
Z = Zweistufenmethode
J = Immunologisch (Quotient: Aktivität/Antigen)
A = andere Methoden

Als Kriterium der "Erkennung" wurde ein gefundener Faktor VIII-Wert unter 6o% angenommen, außer bei den Untersuchungen Nr.1-5 und Nr.8 u.12 (Kreuzchen),bei denen,wie bei den immunologischen Untersuchungen, die von den Autoren selbst gesetzten Grenzen genommen wurden. Die Prozentwerte wurden teilweise nachträglich aus den von den Autoren veröffentlichten Ergebnissen berechnet.

MARGOLIUS (1956) fand nur bei einer von 19 sicheren Konduktorinnen erniedrigte Werte mit einer Methode, bei der die Fähigkeit von verdünntem $BaSO_4$-adsorbiertem Oxalat-Plasma oder $Al(OH)_3$-adsorbiertem Citratplasma der Patienten getestet wurde, die Rekalzifizierungszeit von Hämophilie A-Plasma zu korrigieren. DIDISHEIM (1958) benutzte eine andere Methode, bei der die Fähigkeit des Testplasmas geprüft wurde, den Prothrombinverbrauch von Hämophilie A-Plasma zu korrigieren, und fand so bei 8 von 63 sicheren Konduktorinnen erniedrigte Werte.

Nach Untersuchungen von 7 sicheren Konduktorinnen mit ihrer Zweistufenmethode fand BIGGS (1958) nur 4 mit eindeutig erniedrigten Faktor VIII-Werten und schloß daraus, daß eine Laboratoriumsdiagnose von Konduktorinnen nicht möglich sei. Ebenso wie BIGGS benutzte PITNEY (1959) eine Zweistufenmethode und konnte von 16 sicheren Konduktorinnen 6 identifizieren, wobei er als erster die obere Grenze der Faktor VIII-Werte zur Diagnose von Konduktorinnen mit 6o % angab.

Die erste größere Untersuchung von Konduktorinnen mit einer Faktor VIII-Einstufenmethode führte NILSSON (1959) durch. Sie fand bei 13 sicheren Konduktorinnen Werte unter 6o % bei einem Mittel von 39 %. Nur eine sichere Konduktorin in der Menopause hatte 72 % Faktor VIII. Bei 11 wahrscheinlichen Konduktorinnen fand sie Werte unter 55 %. Auch hier hatten 2 Frauen in der Menopause erhöhte Werte. Daraufhin untersuchte NILSSON normale Frauen in der Menopause und fand dort um 39 % höhere Werte als bei jüngeren Frauen. Mit der Zweistufenmethode untersuchte NILSSON 9 der sicheren Konduktorinnen und fand nur bei 6 davon erniedrigte Werte bei einem Mittel von 51 %.

Mit einer Modifikation der Erythrozytinmethode von QUICK konnte BENTLEY (196o) unter 21 sicheren und 5 wahrscheinlichen Konduktorinnen bei 23 Frauen erniedrigte Faktor VIII-Werte feststellen.

RAPAPORT (196o) erkannte mit einer Zweistufenmethode unter 35 sicheren Konduktorinnen 17 mit Faktor VIII-Werten unter 6o %.

Er stellte Berechnungen an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine mögliche Konduktorin bei einem bestimmten Faktor VIII-Wert als sichere Konduktorin eingestuft werden kann. Dabei hatten 75 % seiner möglichen Konduktorinnen eine 8o % Wahrscheinlichkeit, die Krankheit tatsächlich zu übertragen und 66 % der möglichen Konduktorinnen eine 8o %ige Chance, gesund zu sein. Leider haben solche Berechnungen bei der Beratung der einzelnen Frau wenig Sinn.

In Erweiterung ihrer bisherigen Untersuchungen konnte NILSSON (1962) über 32 sichere Konduktorinnen berichten, die sie alle identifizieren konnte. Allerdings hatte eine Frau bei 5 Untersuchungen nur einmal einen Wert unter 6o % und viermal Werte bei 1oo %. Von 14 wahrscheinlichen Konduktorinnen hatten 9 Werte unter 6o %, die übrigen 5 hatten Werte über 6o % und befanden sich in der Menopause. Von 32 möglichen Konduktorinnen hatten 16 Werte unter 6o %.

In ihrer Dissertation identifizierte GOEDECKE (1962) 1o von 14 sicheren Konduktorinnen bei einem Mittelwert von 47 %. Sie bezweifelte die Methodik von NILSSON, da dort, wie beschrieben, eine Frau bei 5 Untersuchungen Werte zwischen 44 und 1oo % aufwies. Betrachtet man die erhebliche Beeinflußbarkeit der Faktor VIII-Werte durch verschiedene Faktoren, so erscheint dieser Schluß als unzulässig. Man muß daraus vielmehr folgern, daß bei der Untersuchung von möglichen Konduktorinnen ein einmaliger normaler Wert noch nichts zu bedeuten hat und gegebenenfalls mehrere Untersuchungen notwendig sind.

Auch bei hämophilen Hunden wurden von PARKS (1964) sichere Konduktorinnen untersucht, von denen alle 12 mit einer Einstufenmethode identifiziert wurden. Die Mittelwerte betrugen mit 47 % (4o-71 %) die Hälfte der Normalwerte von 93 % (84-114 %). Diese geringere Streubreite der Faktor VIII-Aktivität bei Hunden ist bemerkenswert und läßt sich wohl auf das hohe Maß von Inzucht und gleichmäßigere Versuchsbedingungen zurückführen.

Bei Konduktorinnenuntersuchungen in der Schweiz fand GUGLER

(1965) von 24 sicheren Konduktorinnen mit einer Einstufenmethode alle unter 6o % Faktor VIII. Vier sichere Konduktorinnen in der Menopause hatten höhere Werte. Von vier wahrscheinlichen Konduktorinnen hatten zwei und von 18 möglichen Konduktorinnen 14 signifikant niedrige Werte. GUGLER stellte keine Beziehung der Faktor VIII-Werte zu den klinischen Erscheinungen fest. Er berechnete, daß alle möglichen Konduktorinnen, die Werte unter 57 % haben, mit 99 % Wahrscheinlichkeit als sichere Konduktorinnen und alle Frauen über 86 % Faktor VIII als normal einzustufen seien. Dazwischen liegt eine Zone, für die individuelle Wahrscheinlichkeiten berechnet werden können oder eine mehrmalige Untersuchung notwendig wird. GUGLER weist eindrucksvoll auf die erhöhten Werte jenseits der Menopause hin.

Eine umstrittene Variante in die Methodik der Konduktorinnenuntersuchungen führte MULDER (1965) ein, indem er die Faktor VIII-Werte der Konduktorinnen mit denen ihrer gesunden Brüder verglich. Von 17 sicheren Konduktorinnen konnte er so mit einer Einstufenmethode alle erkennen. Die Faktor VIII-Aktivität lag jeweils unter 6o % derjenigen ihrer gesunden Brüder. Frauen in der Menopause hatte er ausgeschlossen. Der Mittelwert betrug 48 % der Werte der normalen Brüder. Diese Untersuchung setzte voraus, daß die Faktor VIII-Werte innerhalb einer Familie ähnlich sind. Gerade das wird aber von verschiedenen Autoren bestritten. Schon PITNEY (1962) hatte bei 95 Elternteilen und 1oo Kindern versucht, eine familiäre Ähnlichkeit der Faktor VIII-Werte festzustellen, fand aber weder zwischen Eltern und Kindern noch zwischen Geschwistern signifikant ähnlichere Werte als zwischen beliebigen anderen Personen. KERR (1966 a) versuchte die Untersuchungen MULDERS zu reproduzieren, fand aber ebenfalls keinerlei Ähnlichkeiten innerhalb einzelner Familien. Dies bestätigte KERR (1966 b) in einer größeren Untersuchung. Allerdings konnte er eine leichte Korrelation zwischen den Werten von Geschwistern feststellen. VELTKAMP (1968) weist darauf hin, daß diese leichte Korrelation nicht ausreicht, um die Ergebnisse MULDERS zu reproduzieren. Auch das Vorkommen von Hämophilie A^+

und A⁻ innerhalb der gleichen Familie, wie es DENSON (1969) beschrieb, spricht gegen eine starke innerfamiliäre Konstanz der Faktor VIII-Qualität.

Auf dem 3.Weltkongreß für Hämophilie in Paris berichtete GOUDEMAND (1966), mit einer Zweistufenmethode bei 16 von 21 sicheren Konduktorinnen Werte unter 6o % gefunden zu haben. Von 19 wahrscheinlichen Konduktorinnen lagen 11 bei Werten unter 6o %. Allerdings hatte GOUDEMAND einen sehr niedrigen Normalwert von 84 % bei gesunden Frauen ermittelt. Er sieht als untere Grenze des Normalen Werte von 5o % an.

Auf dem gleichen Kongreß legte NILSSON (1966) eine Ergänzung ihrer Untersuchungen vor und konnte von 7 weiteren Konduktorinnen alle als sichere Konduktorinnen mit Werten unter 6o % erkennen. 2 sichere Konduktorinnen mit höheren Werten befanden sich in der Menopause. Das Mittel aller bisher von ihr untersuchten sicheren Konduktorinnen betrug 38 % Faktor VIII-Aktivität. Von allen untersuchten 14 wahrscheinlichen Konduktorinnen lagen auch alle unter 6o %, nur 5 Frauen in der Menopause hatten höhere Werte. NILSSON zieht aus diesem Ergebnis bei den wahrscheinlichen Konduktorinnen den Schluß, daß die meisten Fälle sporadischer Hämophilie wohl durch "skipping" der kranken Gene über mehrere Generationen erklärt werden können.

CAEN (1966) setzte bei Untersuchungen mit einer Zweistufenmethode die untere Grenze des Normalen mit 85 % fest und fand von 16 sicheren Konduktorinnen bei einem Mittelwert von 82 % nur 6, die unter 6o % lagen, 3 weitere lagen unter 85 %. Diese Arbeit fällt wegen der geringen Zahl identifizierter Konduktorinnen aus dem Rahmen der übrigen Veröffentlichungen mit Zweistufenmethoden.

MARTINEZ (1966) trug eine Untersuchung an sehr wenigen sicheren Konduktorinnen vor, die daher nicht in Tabelle 9 aufgenommen wurde. Zusammen mit den möglichen Konduktorinnen untersuchte sie 25 Konduktorinnen nach einer Einstufen- und einer Zweistufenmethode. Dabei zeigte sich ein ähnliches Ergebnis der

beiden Methoden in Bereichen über 6o %. Lagen die Werte bei der Einstufenmethode aber unter 6o %, so zeigten die mit der Zweistufenmethode gemessenen Werte bis doppelt so hohe Prozentzahlen an. Hier mag der Schlüssel zu der Beobachtung liegen, daß bei den in Tabelle 9 aufgeführten Konduktorinnenuntersuchungen durchweg die besseren Ergebnisse mit Einstufenmethoden erbracht werden, obwohl bei der Untersuchung von Normalpersonen beide Methoden ähnliche Ergebnisse bringen.

16 von 17 sicheren Konduktorinnen, die MANDALAKI (1966) mit einer Einstufenmethode untersuchte, zeigten Werte unter 6o %. Nur eine Frau hatte Werte um 1oo %, ohne daß eine Erklärung gefunden werden konnte, eine andere sichere Konduktorin befand sich in der Menopause und hatte einen Wert von 95 %.

Mit einer Zweistufenmethode untersuchte KERR (1966) 29 sichere Konduktorinnen und fand bei 23 Werte unter 6o %. Bei 17 von 43 möglichen Konduktorinnen fand er ebenfalls Werte unter 6o %. Die mittlere Faktor VIII-Aktivität bei sicheren Konduktorinnen betrug 48 %. KERR sah keine erhöhten Werte bei Frauen jenseits der Menopause, obwohl er bei 7 solchen sicheren Konduktorinnen ein Mittel von 52 % fand. Nach seiner Auffassung ist zur Verbesserung der Diagnostik von Konduktorinnen die Identifizierung des Zellmosaiks notwendig, wie es die Lyon-Hypothese postuliert.

VELTKAMP (1968) stellte bei Untersuchungen seiner Konduktorinnen fest, daß ausreichend genaue Ergebnisse mit einer dreimaligen Untersuchung erreicht werden können. Er wies auch auf die Beeinflussung der Faktor VIII-Werte durch den Hämatokrit hin. Er schloß Frauen, die Antikonzeptiva nahmen, von der Untersuchung aus. Mit einer Einstufenmethode konnte er von 3o sicheren Konduktorinnen bei 19 Werte unter 6o % feststellen. Als Mittelwert fand er 51 %.

Die ersten immunologischen Untersuchungen an Konduktorinnen veröffentlichte BENNETT (197o). Alle 6 untersuchten sicheren Konduktorinnen hatten zunächst mit der Zweistufenmethode Werte

unter 6o % bei einem Mittelwert von 46 % gezeigt. Der mit Kaninchenantikörpern gemessene Gehalt an Faktor VIII-Protein betrug im Mittel etwa 86 %. Er lag in jedem Fall immer etwas unter der zweifachen biologischen Aktivität. Allerdings war das Kollektiv noch zu klein, um sichere Aussagen zu machen.

ZIMMERMANN (1971) untersuchte 25 sichere Konduktorinnen zunächst mit einer Einstufenmethode und konnte nur bei 12 Frauen Werte unter 6o % feststellen. Das Mittel lag bei etwa 74 %; im Einzelfall ergaben sich Werte bis nahezu 18o %. Verglich ZIMMERMANN nun diese biologische Faktor VIII-Aktivität mit den durch Kaninchenantikörpern gemessenen Faktor VIII-ähnlichen Antigenmengen, so ergab sich, daß die gefundene Aktivität im Mittel 5o % der Antigenmenge ausmachte, während diese bei Normalpersonen in gleicher Menge vorhanden war. Auf diese Weise konnten 23 der 25 sicheren Konduktorinnen mit 95 % Sicherheit identifiziert werden. Von 9 möglichen Konduktorinnen konnten so 5 identifiziert werden. Erstaunlich war die wesentlich grössere Antigenmenge bei Konduktorinnen als bei Normalpersonen, die nicht von der Einnahme von Antikonzeptiva abhängig war. Möglicherweise handelt es sich hierbei um eine reaktive Mehrproduktion.

NORÉN (1972) verglich bei 1o sicheren Konduktorinnen die Ergebnisse von Zwei- und Einstufenmethoden. Dabei konnte sie mit der Einstufenmethode 9 und mit der Zweistufenmethode 7 sichere Konduktorinnen erkennen. Die mit der Einstufenmethode nicht erkannte Frau war die Mutter von 2 Hämophilen, deren Definition als sichere Konduktorin, wie bereits beschrieben, angezweifelt wird (VELTKAMP, 1968). Der Mittelwert lag mit der Einstufenmethode bei 51 %, mit der Zweistufenmethode bei 54 %.

MEYER (1972) untersuchte 9 sichere Konduktorinnen und konnte mit einer Einstufenmethode bei 8 Werte unter 6o % feststellen. Eine Frau hatte einen Faktor VIII-Wert von 65 %. Verglich man diese Aktivität mit den gefundenen Antigenmengen, so hatten alle Konduktorinnen einen Quotienten von o,35 - o,65. Sie konn-

ten so alle als sichere Konduktorinnen erkannt werden, da der normale Quotient bei o,8 - 1,3 liegt. Auch hier hatte die mit der Einstufenmethode nicht erkannte Frau den höchsten Wert von o,65; das Mittel lag bei o,45.

DENSON (1973) untersuchte sowohl mit einer Zweistufenmethode und einer immunologischen Methode 18 sichere Konduktorinnen und fand davon 13 mit einer unter 6o % liegenden Aktivität. Unter Zuhilfenahme des Aktivität/Antigenmenge-Quotienten konnten 15 identifiziert werden, was einem Prozentsatz von 83 % entspricht. Die Antigenmengen lagen bei den sicheren Konduktorinnen erheblich höher als bei Normalpersonen,wodurch die entsprechenden Beobachtungen ZIMMERMANNS bestätigt werden.

LECHNER (1973) untersuchte 3o Konduktorinnen mit zirkulierenden Humanantikörpern, die sich bei Hämophilen gebildet hatten. Mit diesen Antikörpern hatte man bei leichten Hämophilien A^-, wie bereits beschrieben, Antigenmengen gefunden, die der biologischen Aktivität entsprachen. Nur bei Hämophilie A^+ findet man eine normale Menge von Antigen. Von den 3o sicheren und wahrscheinlichen Konduktorinnen konnte LECHNER 16 mit einer Einstufenmethode erkennen, aber nur 11 mit dem Antikörperneutralisationstest. Wie erwartet, fand er bei zwei Konduktorinnen der Hämophilie A^+ eine normale Antikörperneutralisation. Leider trennt LECHNER nicht zwischen sicheren und wahrscheinlichen Konduktorinnen, so daß die Ergebnisse nicht in Tabelle 9 verwertet werden können. Auf Grund seiner Befunde hält LECHNER die Antikörperneutralisationsmethode mit Humanantikörpern zur Diagnose von Konduktorinnen für nicht geeignet.

Faßt man die in Tabelle 9 aufgeführten Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen an sicheren Konduktorinnen zusammen und berücksichtigt nur die Arbeiten ab 1959 ohne die Ergebnisse von PARKS (1964), der an Hunden arbeitete, sowie die Ergebnisse von CAEN (1966) mit einer Zweistufenmethode und von ZIMMERMANN (1971) mit einer Einstufenmethode, deren Werte völlig aus dem Rahmen der übrigen Untersucher fallen, so ergibt sich folgendes Bild (s.Tab.1o).

Tabelle 1o Vergleich von verschiedenen Methoden zur Untersuchung von sicheren Konduktorinnen

Methodik	Zahl d. Unters.	Fälle	davon erkannt	minim. F-VIII	Mittel F-VIII
Zweistufenmethode	9	151	98 = 65%	25,2%	52%
Einstufenmethode	1o	16o	142 = 89%	19,6%	43,5%
"	8	116	113 = 97%	19,5%	42%
Immunologisch	3	52	47 = 9o%	o,25	o,47

Mit einer Zweistufenmethode wurden von 9 Untersuchern 151 Frauen untersucht, von denen 98 als Konduktorinnen erkannt wurden, was einer diagnostischen Sicherheit von 65 % entspricht. Die untere Grenze der gefundenen Werte lag bei 25,2 % und der Mittelwert bei 52,6 %. Als obere Grenze zur Erkennung von Konduktorinnen wurde im allgemeinen 6o % anerkannt.

Mit einer Einstufenmethode wurden von 1o Autoren 16o Frauen untersucht, von denen 142 erkannt wurden, was einer diagnostischen Sicherheit von 89 % entspricht. Hierbei sind die insgesamt 8 sicheren Konduktorinnen in der Menopause, die von den verschiedenen Untersuchern mit Werten über 6o % gefunden wurden, nicht berücksichtigt. Die untere Grenze der gefundenen Werte lag bei 19,6 % und der Mittelwert bei 43,5 %. Bemerkenswert ist, daß bei fünf Untersuchungen alle sicheren Konduktorinnen erkannt werden konnten und bei drei weiteren alle bis auf eine. Diese Autoren konnten 97 % der sicheren Konduktorinnen erkennen (s.Tab.1o). Nur zwei der Untersucher konnten nur 63 % bzw. 71 % der Konduktorinnen erkennen.

Mit immunologischen Methoden unter Verwendung von heterologen Kaninchenantikörpern haben drei Untersucher Bestimmungen bei sicheren Konduktorinnen durchgeführt. Dabei konnten von 52 Frauen 47 als Konduktorinnen erkannt werden, was einer diagnostischen Sicherheit von 9o % entspricht. Der Mittelwert des

Aktivität/Antigen-Quotienten lag bei o,47 mit einer unteren Grenze von o,25.

Wie aus diesen Ergebnissen hervorgeht, scheint die Einstufenmethode der Zweistufenmethode bei der Erkennung von Konduktorinnen eindeutig überlegen zu sein. Die überwiegende Zahl der Untersuchungen mit Einstufenmethoden überschritt die biologische Vertrauensgrenze von 95 % in der Diagnostik und lieferte damit Ergebnisse, die in der individuellen Beratung möglicher Konduktorinnen von Gewicht sind. Ob die zusätzliche Untersuchung der Antigenmenge vorteilhaft ist, kann bisher nicht sicher gesagt werden. Die Zahl der bisherigen Untersucher ist noch zu gering und die von ihnen veröffentlichten Vergleichswerte, die mit anderen Untersuchungsmethoden erzielt wurden, sind zu unterschiedlich. So benutzte DENSON eine Zweistufenmethode; ZIMMERMANN erreichte mit einer Einstufenmethode erheblich schlechtere Ergebnisse als andere Autoren mit der gleichen Methode. Immerhin scheint die immunologische Methode zur Abklärung zweifelhafter Befunde in jedem Fall bedeutsam zu sein.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Untersuchter Personenkreis

Insgesamt wurden 122 familiär mit Hämophilie A belastete Frauen untersucht. Entsprechend der unter 2.1. bereits beschriebenen genetischen Definition befanden sich darunter:
a) 57 sichere Konduktorinnen,
b) 23 wahrscheinliche Konduktorinnen,
c) 42 mögliche Konduktorinnen.

Unter den 57 sicheren Konduktorinnen waren 18 Töchter von Hämophilen, 17 hatten mehr als einen hämophilen Sohn oder neben einem hämophilen Sohn eine sichere Konduktorin als Tochter und 22 hatten nur einen hämophilen Sohn, aber einen weiteren Fall von Hämophilie in der direkten Verwandtschaft.

Unter den 42 möglichen Konduktorinnen befanden sich 31, die Töchter sicherer Konduktorinnen und 8, die Töchter wahrscheinlicher Konduktorinnen waren. Zwei waren Schwestern einer sicheren Konduktorin, eine war Schwester einer wahrscheinlichen Konduktorin.

Die "Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten" e.V. vermittelte freundlicherweise Adressen ihrer Mitglieder, so daß es möglich war, 4oo weibliche Angehörige von Hämophilen zu einer Blutuntersuchung zu bitten. Von denjenigen, die sich dazu bereit erklärten, wurden mit Vorzug diejenigen zur Untersuchung bestellt, die auf Grund der im Fragebogen erbetenen Anamnese als sichere Konduktorinnen gelten konnten. Soweit diese Frauen Töchter hatten, wurden auch die Töchter untersucht.

Die untersuchten Konduktorinnen stammten aus ganz Deutschland, die meisten aus Nordrhein-Westfalen und Rheinland-Pfalz. Die Untersuchungsergebnisse wurden den Frauen mitgeteilt, wobei den möglichen Konduktorinnen eine Diagnose hinsichtlich der Heredität gegeben wurde.

Es wurde jeweils eine genaue Anamnese erhoben, die sich insbesondere auf die Genetik, auf bemerkenswerte Blutungserscheinungen, systematische Erkrankungen (s.Tab.6) und Medikamenteneinnahme bezog. Es wurde besonders nach der Einnahme von Antikonzeptiva, nach einer möglichen Schwangerschaft und nach dem Eintritt der Menopause gefragt. Wie bereits vorne beschrieben, können alle diese Faktoren möglicherweise die Faktor VIII-Aktivität beeinflussen.

Tabelle 11: Verteilung der Konduktorinnen hinsichtlich Einnahme von Antikonzeptiva und Menopause

Probandinnen	Gesamtzahl	Antikonzeptiva	Menopause
sichere Konduktorinnen	57	22	9
wahrscheinliche Konduktorinnen	23	6	1
mögliche Konduktorinnen	42	7	-
Gesamt	122	35	1o

3.2. Durchgeführte Untersuchungen

3.2.1. Methoden

Bei jeder Konduktorin wurden folgende Bestimmungen durchgeführt:

1. subaquale Blutungszeit nach MARX und RESSEL (1937)
2. Saugglockentest mit 18o mm Hg Unterdruck bei 2,7 cm Saugglokken-Durchmesser, 3 Minuten lang, unterhalb der Clavicula
3. Zählung der Thrombozyten nach der phasenoptischen Methode von FEISSLY und LUDIN (1948)
4. Thrombelastogramm (TEG) nach HARTERT (1948)
5. Bestimmung des Prothrombins und des Prothrombinverbrauchs nach KOLLER, DUCKERT, LOELIGER (1951)
6. Bestimmung der Faktor V-Aktivität nach BIGGS und Mac FARLANE (1962)

7. Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität nach der Einphasenmethode von JUNG (1959) sowie STAPP und DEUTSCH (1961) in der Modifikation von EGLI und DAHLMANN (1967).
   Bei Verwendung von Hämophilie A-Plasma als Substrat wurde folgender Ansatz verwendet:
   o,1 ml Hämophilie A-Plasma (unverdünnt)
   o,1 ml Normalserum
   (Nativblut 6 h/37°C, Serum 1o min/37°C Glaswolle, 19 T.Serum + 1 T.Na-Zitrat, 3,8 %, 1+1 verdünnt)
   o,1 ml Test- oder Patientenplasma (1+1 verdünnt)
   o,o5 ml Kaolinsuspension (2o mg/ml physiol.NaCl-Lösung)
   o,1 ml Chloroform-Hirnextrakt (in optimaler Verdünnung)
   dann 4 min/37°C Inkubation
   o,1 ml Kalziumchlorid (m/3o)
   Das Hämophilie A-Plasma, das Normalserum und das Patientenplasma wurden während der Untersuchungen in Eiswasser aufbewahrt. Von jedem zu untersuchenden Plasma wurden jeweils vier Einzelbestimmungen durchgeführt, deren Mittelwert dann an Hand einer Bezugskurve in Prozent umgerechnet wurde. Entsprechend wurde bei Verwendung von künstlichem Mangelplasma als Substrat verfahren; hier wurde folgender Ansatz verwendet:
   o,1 ml Gealtertes Humanplasma (unverdünnt) (Faktor VIII-frei)
   o,1 ml Gealtertes Rinderserum (unverdünnt) (Faktor VIII-frei, Faktor V-haltig)
   o,1 ml Test- oder Patientenplasma (unverdünnt)
   o,o5 ml Kaolinsuspension (2o mg/ml physiol.NaCl-Lösung)
   o,1 ml Chloroform-Hirnextrakt (in optimaler Verdünnung)
   dann 4 min/37°C Inkubation
   o,2 ml Kalziumchlorid (m/4o)

Der Vorteil dieser Testansätze gegenüber anderen Einstufenmethoden liegt im Angebot einer optimalen Faktor IX-Menge durch Zugabe von aktiviertem Serum. Dadurch wird gewährleistet, daß die Reaktionszeit in diesem Testansatz ausschließlich die Aktivität des Faktors VIII im Patientenplasma widerspiegelt.

3.2.2. Reagenzien

Normalplasma:
Es wurden gesunde männliche Testpersonen zwischen 2o-4o Jahre ausgewählt. Durch Punktion der Cubitalvene mittels Einmalkanülen gewonnenes Blut wird in einer Einmalplastikspritze mit vorgelegter 3,8 %iger Natriumzitratlösung im Verhältnis 9 + 1 dekalzifiziert und sofort in silikonierten Röhrchen 1o Minuten bei 5ooo U/Min zentrifugiert. Unter Schonung der Thrombozyten- und Leukozytenschicht wird das Plasma abgehebert und in silikonierten Röhrchen aufbewahrt. Aus den Plasmen von 5 verschiedenen Normalpersonen wird ein Pool gebildet, der als Referenzwert bei der Faktor VIII-Bestimmung von Konduktorinnenplasma gewählt wird.

Hämophilie A-Mangelplasma:
Es wurde bei zwei seit Jahren beobachteten Hämophilie A-Patienten in der unter "Normalplasma" beschriebenen Weise Blut entnommen und aufbereitet. Mit der unter "Methoden" beschriebenen Einstufenmethode wurde bei beiden Patienten die Faktor VIII-Aktivität bestimmt. Sie lag bei dem ersten Patienten unter 1 % der Norm, bei dem zweiten zwischen 1 % und 2 % der Norm. Im folgenden wird das Plasma des ersten Patienten mit Nr.I, das des zweiten mit Nr.II gekennzeichnet. Bis zur Verwendung wurden die Plasmen zu Portionen von o,5 ml bei -9o°C gelagert.

Gealtertes Humanplasma:
Kontaktarm gewonnenes Humanplasma wird in Silikonflaschen bei Zimmertemperatur gelagert. Zur Beschleunigung der Faktor VIII-Inaktivierung wird das Plasma ständig mit keimfrei filtrierter Luft durchperlt. Nach 3-7 Tagen liegt die Faktor VIII-Aktivität in der Regel unter 1 % der Norm.

Gealtertes Rinderserum:
Defibriniertes Rinderserum wird bei 37°C über 5-8 Tage gelagert, bis aller Faktor VIII zerstört ist. Allerdings muß die Faktor V-Aktivität dann noch mindestens 1oo - 25o % betragen,

um das Faktor VIII-Mangelsubstrat optimal komplettieren zu können (STAPP und DEUTSCH, 1961).

Chloroform-Hirnextrakt:
Entsprechend dem Vorschlag von BELL und ALTON (1954) wird ein lipoidhaltiger Chloroform-Hirnextrakt verwendet. Er wird nach der Technik von GEIGER, DUCKERT und KOLLER (1956) aus azetongetrocknetem Kaninchenhirn hergestellt.

Kaolinsuspension:
1 g Bolus alba p.a. (Firma Merck) wird zu 49 ml physiologischer Kochsalzlösung gegeben, so daß eine Suspension von 2o mg/ml entsteht.

Thrombokinase:
Als Gewebsthrombokinase wird Thromboplastinlösung (Firma Roche) verwendet.

Kalzium:
Es werden Kalziumionen als m/4o bzw. m/3o $CaCl_2$-Lösung benutzt.

Puffer:
Als Verdünnungsflüssigkeit dient Veronal-Natrium-Acetat-Puffer (pH 7,4) nach MICHAELIS (1931).

Glaswolle:
Zur Kontaktaktivierung wird Glaswolle p.a., bleifrei der Firma Merck verwendet. Einem ml Serum werden 6o - 7o mg Glaswolle zugesetzt.

Silikonierung:
Die sorgfältig gereinigten Geräte werden in Silikon-Öl AK 35o der Firma Wacker, München (zu 2% in Chloroform DAB 6 gelöst) getaucht und anschließend 4 Stunden auf 2oo°C erhitzt.

Faktor V-Mangelplasma:
Das Plasma wird nach den Vorschriften von BIGGS und MacFARLANE (1962) hergestellt.

3.2.3. Gewinnung, Aufbereitung und Lagerung des Plasmas von Konduktorinnen

Nach einem leichten Frühstück wurde das Blut ausschließlich morgens im Institut für Experimentelle Hämatologie und Bluttransfusionswesen der Universität Bonn in der für "Normalplasma" beschriebenen Weise entnommen. Unmittelbar nach der Entnahme wurde ein Teil des Plasmas sofort untersucht und ein Teil in Portionen für spätere Untersuchungen eingefroren.

Im einzelnen wurde zunächst nach Verwerfen der ersten Tropfen spontan abtropfendes Blut zur Erstellung eines Doppelansatz-Thrombelastogramms unmittelbar in die Küvette des Thrombelastographen eingegeben. Ein weiteres Thrombelastogramm wurde aus Zitratblut angefertigt (1 Teil Na-Zitratlösung plus 4 Teile Blut). Schließlich wurden weitere 15 ml Zitratblut in der Verdünnung 1 Teil Zitratlösung plus 9 Teile Blut entnommen.

Das Zitratblut (1+9) wurde in silikonisierte Röhrchen gefüllt, aus denen zunächst die für die Thrombozytenzählung notwendige Blutmenge mit einer Leukozytenpipette abgenommen wurde. Dann wurden die Röhrchen 1o Minuten bei 5ooo U/min zentrifugiert. Das Plasma wurde mit einer silikonisierten o,5 ml Pipette abgesaugt. Ein Teil des Plasmas wurde unmittelbar zur Bestimmung von Prothrombin, Faktor V und Faktor VIII verwendet.

In jeweils 5 silikonisierten Röhrchen wurden o,5 ml Plasma von jeder Konduktorin bei -4o°C eingefroren. Diese eingefrorenen Proben wurden spätestens nach einem halben Jahr auf ihre Faktor VIII-Aktivität untersucht.

3.2.4. Zeitliche Folge der Untersuchungen

Die gesamten Untersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von etwa 1½ Jahren. Dabei wurden in Abständen von mehreren Tagen Gruppen von jeweils fünf der insgesamt 122 untersuchten Konduktorinnen zur Blutentnahme in oben genanntes Institut gebeten. Am gleichen Tag wurde in der beschriebenen

Weise ein frischer Pool aus 5 Normalplasmen gewonnen. Alle unter "Methoden" beschriebenen Untersuchungen wurden kurz nach der Blutentnahme durchgeführt.

Die Faktor VIII-Aktivität wurde in beiden beschriebenen Modifikationen der Einstufenmethode sofort bestimmt: Zunächst diente das Hämophilie A-Mangelplasma Nr.I mit aktiviertem Humanserum und dann künstliches Faktor VIII-Mangelplasma mit gelagertem Rinderserum als Substrat.

Die eingefrorenen Plasmen der Konduktorinnen wurden bis zu einem halben Jahr gesammelt. Bei den bis dahin angesammelten Proben wurde dann am gleichen Tag mit denselben Reagenzienchargen die Faktor VIII-Aktivität bestimmt. Es wurden insgesamt dreimal jeweils ca. 4o Plasmen der einbestellten Konduktorinnen gesammelt und an drei Terminen untersucht. Dabei wurden jedesmal zwei Modifikationen der Einstufenmethode durchgeführt: einmal mit natürlichem und dann auch mit künstlichem Mangelplasma; es diente zunächst Hämophilie A-Plasma Nr.I (Faktor VIII unter 1%), dann Hämophilie A-Plasma Nr.II (Faktor VIII 1-2%) und schließlich gealtertes Humanplasma als Mangelplasma.

Die für die Untersuchungen der eingefrorenen Plasmen verwendeten Reagenzienchargen waren während der 1½ Jahre dieselben und wurden bei -9o°C gelagert. Als Referenzwert wurde ein Pool aus 1o Normalplasmen gewählt, der wie die Konduktorinnen-Plasmen jeweils maximal ein halbes Jahr bei -4o°C gelagert war.

So konnte eine optimale Vergleichbarkeit der gefundenen Faktor VIII-Aktivitäten aller Probandinnen erreicht werden, indem die eingefrorenen Plasmen in nur drei Gruppen gleichzeitig mit denselben Reagenzienchargen untersucht wurden. Alle Konduktorinnenplasmen an einem Termin gleichzeitig zu untersuchen, war deshalb nicht möglich, weil sich einerseits die Terminabsprache mit 122 Frauen notwendigerweise über 1½ Jahr hinzog und andererseits das Einfrieren der Plasmen über ein halbes Jahr hinaus möglicherweise zu einem Abfall der Faktor VIII-Aktivität hätte führen können. Damit könnte man die Vergleichbarkeit

von Plasmen, die über die gesamte Zeit eingefroren wären und solche, die erst einige Tage vor der Untersuchung eingefroren würden, nicht mehr sicher gewährleisten.

Nach Abschluß dieser Untersuchungsreihe kamen noch die mit Nr. 139 und 144-147 gekennzeichneten sicheren Konduktorinnen (s.Tabelle 12) in unser Institut,bei denen der Faktor VIII-Gehalt dann nur einmal mit künstlichem Mangelplasma bestimmt wurde.

3.6. Statistische Auswertung

Die Signifikanz wurde nach der t-Funktion mit der Formel nach REICH (1964) bestimmt:

$$t = \frac{a_1 - a_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_2} + \frac{s_2^2}{n_1}}}$$

n = Anzahl der Beobachtungen
a = Mittel
s = Standardabweichung der Einzelwerte

p wurde dann tabellarisch abgelesen.

Die Standardabweichung wurde nach folgender Formel bestimmt:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1}\left[\sum_{i=1}^{5} x_i^2 - \frac{1}{n}\left(\sum_{i=1}^{5} x_i\right)^2\right]}$$

x = Einzelwert
n = Anzahl der Einzelwerte
i = 1,2,...,n

Als Rechenhilfe wurde dabei ein Tischcomputer benutzt.

4. Ergebnisse

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse und anamnestischen Angaben, die bei den durchgeführten Untersuchungen an 122 Konduktorinnen der Hämophilie A gewonnen wurden, sollen zunächst tabellarisch dargestellt werden. Sie sollen dann unter besonderer Berücksichtigung des Faktors VIII im einzelnen graphisch dargestellt, statistisch erfaßt und ausgewertet werden. Schließlich sollen die gefundenen Daten untereinander verglichen und nach bestimmten Gesichtspunkten wie z.B. Alter oder Einnahme von oralen Antikonzeptiva in Beziehung gesetzt werden.

4.1. Tabellarische Darstellung der Meßwerte bei den 122 Konduktorinnen

Alle wichtigen Daten der untersuchten Konduktorinnen sind tabellarisch zusammengefaßt. Dabei finden sich in Tabelle 12 die sicheren Konduktorinnen, in Tabelle 13 die wahrscheinlichen Konduktorinnen und in Tabelle 14 die möglichen Konduktorinnen, wie die drei Gruppen bereits genetisch definiert wurden.

Die Frauen sind entsprechend des jeweiligen Untersuchungsdatums durchnummeriert. Die Nummerierung geht bis Nr.147, weil neben den 122 Konduktorinnen der Hämophilie A auch einige Konduktorinnen der Hämophilie B untersucht wurden, die in dieser Arbeit keine weitere Erwähnung finden sollen. Die anamnestische Angabe von auffälligen Blutungsneigungen und die eventuelle Einnahme von Antikonzeptiva (A), Alter oder die eventuelle Menopause (M) sind in gesonderten Spalten aufgeführt. Auch die in der Familie befindlichen Hämophilen sind mit ihrer Verwandtschaftsbeziehung zu der untersuchten Konduktorin eingetragen. Weiter sind als Kontrollwerte die Blutungszeit des Mittelfingers der rechten Hand, die Anzahl der Petechien beim Saugglockentest und die Thrombozytenzahl angegeben. Von den Gerinnungsparametern finden sich die Mittelwerte aus zwei Nativblut-Thrombelastogrammen und einem Citratblut-Thrombelasto-

gramm, der Prothrombingehalt im Plasma und das Restprothrombin im Serum, der Faktor V und 5 verschiedene Bestimmungen des Faktors VIII mit Einstufenmethoden. Davon je eine Bestimmung sofort nach der Blutentnahme mit künstlichem Faktor VIII-Mangelplasma und Humanmangelplasma I, sowie je eine Bestimmung nach Einfrieren des Plasmas mit künstlichem Mangelplasma und Humanmangelplasma I und II. Der Mittelwert aus diesen fünf Bestimmungen mit Standardabweichung ist in zwei weiteren Spalten aufgeführt.

Aus technischen Gründen war es nicht möglich, bei allen Konduktorinnen dieses Untersuchungsprogramm lückenlos durchzuführen, so daß bei einzelnen Frauen einige Werte fehlen.

Erklärung der Abkürzungen in den Tabellen 12-14:

linke Seite:

A = Antikonzeptivaeinnahme
M = Menopause
S = Schwanger
K = Kollaps bei Blutentnahme
Petech. = Anzahl der Petechien im Saugglockentest
Throm. = Thrombozytenzahl
F II = Prothrombin
PTV = Prothrombinverbrauch
F V = Faktor V

rechte Seite:

K = Bestimmung mit künstlichem Mangelplasma
H-I = Bestimmung mit Humanmangelplasma I
H-II = Bestimmung mit Humanmangelplasma II
$\bar{x}$ = Mittelwert aus nebenstehenden Faktor VIII-Bestimmungen ohne Berücksichtigung der in Klammer gesetzten Werte
s = Standardabweichung
r = r-Zeit
k = k-Zeit
mE = mittlere Thrombuselastizität

Tabelle 12: Ergebnisse bei sicheren Konduktorinnen

Nr	Name	Alter	verwandte Hämophile	Blutungsneigung	AM	Blut-Zeit	Petech.	Throm. x1000	F-II %	PTV %	F-V %
6	E.M.	46	Vater	keine	-	-	-	198	8o	3o	78
8	V.I.	12	Vater	keine	-	2'36	12	324	82	11	82
9	D.E.	48	2 Söhne	keine	-	1'45	0	18o	86	29	99
15	W.H.	4o	2 Söhne	eher	-	1'55	5	169	11o	22	1o2
	"	4o	"	Thrombose-	-	2'25	15	-	98	8	-
	"	42	"	neigung	-	5'3o	3o	15o	1o7	7	1oo
17	N.K.	54	Sohn u.	Hämatome	M	1'3o	5	3oo	99	13	1o3
	"	55	Bruder	"	M	-	-	-	92	-	-
21	L.E.	51	Sohn u.	Nachblut.	M	2'27	5o	2o2	142	34	1o2
	"	53	Bruder	b.Geburt	M	3'o7	5o	167	11o	21	1o4
27	E.S.	27	Sohn u. Bruder	Hämatome	A	2'31	0	241	1o2	27	77
33	E.L.	42	Sohn u. Onkel	keine	-	3'o5	15	148	89	14	52
38	G.A.	42	2 Söhne	keine	A	2'44	0	253	1o4	18	86
41	K.I.	37	Sohn u. Onkel	keine	-	2'o5	0	267	-	6	1o6
45	S.R.	3o	Vater	Hämatome	A	3'48	0	247	98	3	1o1
48	L.T.	37	Sohn u. Bruder	keine	A	1'36	2o	182	1o5	1o	1o2
51	S.U.	49	Sohn u. Neffe	Hämatome	M	4'3o	0	2o1	115	15	1o2
54	H.K.	16	Vater	keine	-	9'	0	22o	1o5	26	55
	"	17	"	"	-	-	0	-	112	-	-
	"	18	"	"	-	3'5	0	198	114	18	12o
55	M.E.	3o	Sohn u. Bruder	keine	A	3'4o	0	174	1o2	1o	1o1
56	H.A.	62	Sohn u. Onkel	Hämatome	M	4'17	35	214	1o6	14	63
58	S.E.	4o	Vater	Geb./OP	-	1'55	0	23o	1o4	21	1o3
64	P.E.	29	Vater	keine	A	15'	0	198	1o1	17	85

Faktor VIII-% einphasig							Thrombelastogramm					
sofort		eingefroren			gesamt		Nativ			Citrat 1+4		
K	H-I	K	H-I	H-II	$\bar{x}$	s	r	K	mE	r	K	mE
33	34	45	39	31	36,4	5,6	16	9	1o5	14	1o	138
49	49	5o	54	48	5o,o	2,3	11	5,3	16o	12,5	7	174
55	35	55	34	35	42,8	11,1	15	7,5	113	12,5	9	16o
95	92	1oo	11o	1o5	1oo,4	7,3	17	7	112	15,5	9	144
67	65	69	69	68	67,6	1,7	14	7	12o	16	9	117
45	47	63	57	63	54,2	8,6	15,5	5	123	16	9	138
88	92	94	92	98	92,8	3,6	14,5	6	13o	15,5	8	178
63	64	68	68	62	65,o	3,1	-	-	-	-	-	-
87	-	(13o)	(13o)	74	8o,5	-	-	-	-	-	-	-
76	7o	87	73	67	74,6	7,7	16	6,5	116	16	7	144
42	36	35	3o	26	33,8	6,1	13,5	7	168	16	7	167
6o	52	52	55	52	54,2	3,2	14	8	122	13	8,5	122
52	5o	44	46	48	48,2	3,3	14	5,5	155	12	6,5	1o7
5o	45	52	5o	5o	49,5	2,5	14	7	129	14	9,5	153
6o	59	58	58	58	58,5	1,1	13,5	6	15o	1o,5	7	178
59	57	57	(11o)	(8o)	57,6	1,4	13	7,5	114	11	1o	138
64	44	65	64	(92)	59,3	1o,2	16	6	15o	13,5	8	138
82	69	75	7o	86	76,4	7,4	16	8,5	156	16,5	8	163
65	58	58	55	58	58,8	3,7	-	-	-	-	-	-
6o	55	55	53	5o	54,5	4,o	18	7	1o7	17	9,5	115
58	34	55	62	58	53,4	11,1	13	7	123	14	7	138
71	69	(125)	68	(12o)	69,3	1,6	17	6,5	147	12,5	9	251
52	43	43	42	4o	44,o	4,6	17	6	151	14,5	8,5	178
47	37	42	37	37	4o,o	4,5	17	7,5	111	13,5	11	167

Fortsetzung Tabelle 12

Nr.	Name	Alter	verwandte Hämophile	Blutungsneigung	AM	Blutzeit	Petech.	Throm. x1ooo	F-II %	PTV %	F-V %
69	P.D.	27	Vater	Hämatome Zahnextr. Geburt	A	9'3o	0	177	98	9o	92
72	K.M.	35	Vater	Hämatome	-	5'3o	0	2o9	8o	2,3	5o
73	F.H.	38	2 Söhne	Hämatome Menses	-	5'o5	25	197	94	39	76
74	F.A.	39	Vater, Sohn u. Onkel	keine	-	6'3o	2o	187	1o5	38	9o
78	B.J.	33	2 Söhne, 2 Onkel	Menses	-	2'41	0	256	1oo	-	81
79	B.U.	32	Sohn, 2 Onkel	Hämatome Nasenbl.	-	3'1o	0	-	1o2	-	-
82	G.U.	3o	Sohn, Neffe	keine	A	3'35	15	2o8	11o	13	8o
83	M.H.	41	3 Söhne	Zahnextr.	-	3'38	1o	149	77	-	78
86	S.M.	31	Sohn, Tochter	keine	A	8'24	0	2oo	-	1o	11o
88	B.R.	32	Sohn, Vetter	Hämatome	A	6'36	0	169	-	8	76
89	D.C.	32	Sohn, Mutter	keine	-	-	-	141	-	7	8o
9o	N.R.	3o	Sohn, Tochter	Menses	A	1'12	12	3oo	-	3	1o2
91	K.H.	22	Vater	keine	-	2'3o	0	1o7	-	34	-
	"	22	"	"	S	1'o4	5	-	98	-	64
92	Z.E.	28	Vater	keine	A	2'45	15	226	-	2	82
	"	3o	"	"	S	2'28	0	3oo	118	-	1o4
93	D.E.	35	Vater	Hämat./OP Nase/Zahn.	-	1'27	2o	159	-	8o	11o
95	G.S.	11	Vater	Hämat./OP Zahnextr.	-	-	1o	2o7	-	55	89

Faktor VIII-% einphasig							Thrombelastogramm					
sofort		eingefroren			gesamt		Nativ			Citrat 1+4		
K	H-I	K	H-I	H-II	$\bar{x}$	s	r	K	mE	r	K	mE
6o	45	5o	44	55	5o,8	6,7	17	9	111	12	13	178
4o	35	39	31	33	35,6	3,8	15	6,5	128	14,5	8,5	15o
44	35	43	48	47	43,4	5,1	15,5	8	124	7	9	125
48	43	43	43	53	46,o	4,5	6,5	6	176	12	6,5	163
55	49	53	54	53	52,8	2,3	15	9	122	17,5	11	147
43	43	41	43	42	42,4	o,9	-	-	-	-	-	-
4o	38	29	29	27	32,6	5,6	17	12	96	18,5	7	1oo
48	44	47	41	41	44,2	3,3	-	-	-	-	-	-
45	44	44	37	39	41,8	3,6	17	9,5	124	13,5	4,5	153
54	52	37	31	37	42,2	1o,2	14	8	131	12	5,5	15o
5o	45	43	4o	5o	45,6	4,4	15,5	1o	86	15	7	89
55	3o	34	25	24	33,6	12,6	14	8	163	13,5	7,5	186
31	27	33	29	32	3o,4	2,4	18	11,5	117	14,5	6	115
51	-	-	-	-	-	-	15,5	6	147	16	9	178
55	45	43	44	43	46,o	5,1	15	8	132	13,5	6,5	156
7o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	12	2o	15	21	18,o	4,3	19	9,5	118	18	9	119
5o	43	5o	41	54	47,5	5,2	14	6	145	15,5	8	15o

Fortsetzung Tabelle 12

Nr.	Name	Alter	verwandte Hämophile	Blutungsneigung	AM	Blutzeit	Petech.	Throm. x1000	F-II %	PTV %	F-V %
96	S.S.	35	Sohn, Tochter	keine	A	3'15	0	278	103	6,5	84
98	L.M.	37	Sohn, Tochter	keine	A	4'50	12	356	92	3,5	100
101	R.M.	29	Sohn, Bruder	Menses	A	-	-	194	112	26	77
103	R.U.	39	4 Söhne	keine	-	3'15	5	141	88	7	107
105	A.W.	32	Sohn, Bruder	Zahnextr.	-	3'42	0	187	96	3	90
107	H.M.	53	Sohn, Tochter	Geburten	M	1'56	10	234	103	65	102
108	G.A.	37	Sohn, Tochter	Hämatome	A	2'16	25	202	99	35	102
114	T.C.	36	Sohn, Tochter	Zahnextr.	A	-	25	-	84	8	128
116	K.H.	46	Vater	Zahnextr.	-	-	-	-	96	15	151
122	B.M.	60	Vater	keine	M	-	-	227	-	15	77
124	B.A.	55	Sohn, Mutter	keine	M	-	10	188	71	14	102
125	G.S.	32	Vater	keine	A	-	0	249	103	32	108
127	H.H.	57	3 Söhne, 2 Onkel	Hämat./OP	M	15'06	2	161	100	15	90
129	W.E.	31	Sohn, Mutter	Zahnextr.	A	4'25	20	-	-	14	123
134	K.M.	28	Sohn, Mutter	keine	A	-	-	254	-	5,5	95
136	Z.G.	37	2 Söhne	Geburten	-	3'	0	149	-	18	77
	"	37		"	-	-	-	177	100	15	108
139	O.A.	33	Sohn, Neffe	keine	M	-	-	149	83	8,5	70

Faktor VIII-% einphasig							Thrombelastogramm					
sofort		eingefroren			gesamt		Nativ			Citrat 1+4		
K	H-I	K	H-I	H-II	x̄	s	r	K	mE	r	K	mE
45	43	44	4o	45	43,4	2,1	11	5	178	12	6	228
66	54	59	54	58	58,4	4,7	8,5	3	2o3	-	-	-
35	18	33	22	35	28,6	8,o	14	6	137	12,5	8,5	174
45	47	47	55	53	49,3	4,4	14,5	7	111	12	9	115
62	52	46	61	48	53,8	7,4	12	6	133	13	7	13o
28	12	25	18	26	21,8	6,6	14	5	158	17	8	19o
54	3o	48	45	47	44,8	8,9	14	6	141	15	7	17o
47	4o	47	43	45	44,4	2,8	14	8	135	14	8	138
28	27	31	45	27	31,8	7,9	15	8	114	17	9	133
41	35	35	27	39	35,4	5,4	14	9	1o2	11	6	83
52	5o	53	58	(9o)	53,3	3,4	19	1o	1oo	18	12	113
55	54	58	58	62	57,4	3,1	17	8	125	18	1o	144
51	46	33	36	44	42,o	7,4	18	7	134	18	12	163
47	41	23	19	21	3o,2	12,9	14	7	138	14	7	167
37	27	33	34	21	3o,4	6,4	15	8	1o5	13	12	122
-	-	5o	5o	45	48,3	2,9	15	1o	122	16	7	15o
55	54	53	54	59	55,o	2,3	15	8	119	16	11	133
5o	-	-	-	-	-	-	16	9	1o9	17	9	127

Fortsetzung Tabelle 12

Nr.	Name	Alter	verwandte Hämophile	Blutungsneigung	AM	Blutzeit	Petech.	Throm. x1000	F-II %	PTV %	F-V %
141	S.M.	31	Sohn, Schwester	Hämatome, Menses	-	5'3o	0	282	83	1o	91
143	G.C.	28	Sohn, Onkel	keine	A	-	-	117	1oo	7	57
144	A.C.	37	Vater	Hämat./OP Geburten	-	2'2o	3	2oo	96	-	82
145	B.L.	43	Sohn, Bruder	Hämat./OP	A	1'56	3	236	125	-	11o
146	G.L.	38	2 Söhne	keine	-	3'15	4	-	-	-	
147	K.H.	23	Vater	keine	A	3'o3	-	274	11o	-	78
	"	23	"	"	-	-	-	231	85	-	86

Faktor VIII-% einphasig							Thrombelastogramm					
sofort		eingefroren			gesamt		Nativ			Citrat 1+4		
K	H-I	K	H-I	H-II	$\bar{x}$	s	r	K	mE	r	K	mE
43	4o	45	32	45	41,o	5,4	15	6	145	15	9	133
38	18	35	11	17	27,o	11,o	18	9	11o	15	1o	127
26	-	-	17	-	22	6,4	-	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 13: Ergebnisse bei wahrscheinlichen Konduktorinnen

Nr.	Name	Alter	verwandte Hämophile	Blutungsneigung	AM	Blut-Zeit	Petech.	Throm. x1000	F-II %	PTV %	F-V %
5	R.M.	34	Sohn	Zahnextr. Hämatome	-	-	-	301	84	21	60
11	L.W.	29	Sohn	keine	-	2'22	0	198	98	4	99
14	P.R.	27	Sohn	OP/Mens.	-	2'21	0	241	103	12	101
19	B.R.	47	Sohn	keine	-	2'45	3	185	88	0	82
20	L.J.	43	Sohn	keine	-	1'55	5	340	110	-	102
24	S.G.	45	Sohn	keine	-	1'51	5	-	107	23	100
31	K.J.	50	Sohn	Geburt	-	2'00	0	174	65	7	75
32	K.G.	23	Sohn	Geburt, Hämatome	A	1'50	20	254	108	8	90
42	K.J.	39	Sohn	keine	-	1'25	10	170	-	20	107
43	K.H.	46	Sohn	keine	-	2'05	7	123	84	5	90
47	H.A.	30	Sohn	Häm./Nase Geb./OP	-	5'25	0	163	88	10	98
53	H.E.	57	Sohn	keine	M	3'54	0	149	103	-	108
59	L.F.	47	Sohn	keine	-	3'01	25	222	131	18	84
61	Z.H.	45	Sohn	Menses Zahnextr.	-	30'	-	122	105	40	96
76	K.J.	39	Sohn	keine	-	2'29	10	153	80	9	86
81	G.E.	29	Sohn	Zahn,Häm.	A	2'05	0	-	88	-	-
102	G.J.	28	Sohn	keine	A	1'26	0	210	110	7	96
113	A.K.	30	Sohn	keine	A	-	-	-	80	7	119
119	G.M.	40	Sohn	keine	-	2'05	50	173	80	9	80
123	S.D.	27	Sohn	keine	A	-	-	229	-	62	66
133	M.R.	34	Sohn	keine	-	-	-	-	-	19	80
138	F.G.	27	Sohn	keine	A	7'46	0	183	100	7	72
142	S.G.	40	Sohn	keine	-	-	-	120	104	3	150

Faktor VIII-% einphasig						Thrombelastogramm					
sofort		eingefroren			gesamt	Nativ			Citrat 1+4		
K	H-I	K	H-I	H-II	x	r	K	mE	r	K	mE
18	1o	28	23	26	21,o	14	6	129	16	9	119
(24)	59	(73)	57	58	58,o	14,5	6	131	12	9	147
4o	37	43	4o	35	39,o	17	7,5	118	13	11	133
11o	11o	1o6	1oo	112	1o7,6	12	6	158	1o,5	5	19o
125	128	115	12o	1oo	117,6	14,5	6	172	11	7	217
46	42	43	35	43	41,8	16	7,5	144	14,5	11	2o7
55	42	56	52	55	52,o	13	5	159	12	6	212
86	86	88	83	89	86,4	19	7,5	15o	1o,5	7	17o
84	81	71	81	86	8o,6	14	6	161	11	9	233
9o	1oo	1o5	9o	86	92,2	16	9	1o4	15	11	16o
46	27	39	33	34	35,8	15	8	87	16	8	82
125	-	-	11o	11o	115,o	-	-	-	-	-	-
85	99	98	92	95	95,8	15	7	127	11,5	8	144
92	9o	85	1o7	1oo	94,8	16	9	1o8	14,5	9	156
59	55	53	6o	58	57,o	17	8,5	87	14,5	11	96
43	44	49	5o	46	46,4	-	-	-	-	-	-
41	38	43	47	4o	41,8	9,5	7	13o	13,5	8,5	144
86	82	91	89	94	88,4	12,5	7,5	138	14,5	7,5	135
-	-	51	54	55	53,3	14	8	1o4	15	8	113
21	15	18	1o	1o	15,o	17	1o	1oo	17	9	1o6
22	22	26	23	26	23,8	11	18	127	12,5	4	186
41	-	-	-	-	-	17	9	122	13,5	8,5	127
1o4	96	1o3	92	83	95,6	1o	6,5	132	15,5	9,5	178

Tabelle 14: Ergebnisse bei möglichen Konduktorinnen

Nr.	Name	Alter	verwandte Hämophile	Blutungsneigung	AM	Blutzeit	Petech.	Throm. x1000	F-II %	PTV %	F-V %
7	E.U.	15	Bruder Großvater	keine	-	-	-	243	105	28	90
10	H.A.	15	Neffe	keine	-	2'12	5	207	92	15	103
12	L.B.	8	Bruder	Hämatome	-	1'39	5	202	86	17	103
16	W.C.	13	2 Brüder	keine	-	1'10	2	187	115	33	99
	"	"	"	"	-	6'08	20	-	108	19	-
18	N.G.	32	Bruder, Onkel	keine	-	2'08	0	230	115	4	106
22	L.R.	21	Bruder,	Hämatome	K	5'22	10	239	86	7	90
	"	23	2 Onkel	"	S	7'40	35	168	82	0	76
23	S.H.	20	1 Bruder	keine	A	2'58	0	-	86	88	7
25	N.C.	15	2 Brüder, Neffe	keine	-	1'30	0	304	98	10	82
26	N.B.	23	2 Brüder, Neffe	keine	A	1'25	0	245	89	11	82
28	E.A.	6	Bruder, Onkels	Nasenbl.	-	7'32	3	270	-	60	76
34	S.I.	31	Onkel, Neffe	Hämatome	-	21'20	0	176	84	15	80
35	O.G.	40	Onkel, Neffe	keine	-	2'17	3	172	80	10	64
39	G.R.	14	2 Brüder	keine	-	-	0	219	-	-	71
40	G.A.	7	2 Brüder	keine	-	-	0	254	-	-	85
46	S.M.	16	Bruder, Großvater	keine	K	6'56	0	220	73	1	103
49	L.C.	7	Bruder, Onkel	keine	-	2'02	4	169	88	6	92
50	L.M.	4	Bruder, Onkel	keine	-	3'24	0	217	105	15	84
52	P.M.	25	Bruder	Hämat./OP	A	2'12	0	183	106	9	102

Faktor VIII-% einphasig						Thrombelastogramm					
sofort		eingefroren			gesamt	Nativ			Citrat 1+4		
K	H-1	K	H-I	H-II	x̄	r	K	mE	r	K	mE
86	86	1o5	9o	87	9o,8	15,5	5	1oo	12	11	127
47	45	55	47	5o	48,8	16	8	137	14,5	8	144
81	72	86	76	84	8o,o	16	7,5	1o8	12	9	135
57	58	(1oo)	58	54	56,7	16,5	6	1o8	12,5	11	138
47	34	55	44	55	47,o	15	7	122	17	8,5	138
132	125	13o	14o	13o	131,4	8	3,5	2oo	12,5	4,5	156
82	95	11o	11o	11o	1o1,4	-	-	-	-	-	-
8o	-	74	79	8o	78,2	11	4	122	-	-	-
1o5	94	113	86	112	1o2,o	13	6,5	144	9,5	5	117
47	55	53	51	59	53,o	13,5	5	143	13	8	147
98	1o3	117	88	11o	1o3,2	12,5	7	142	1o,5	6	156
45	3o	48	35	36	38,8	15	1o	117	23,5	9	127
45	41	37	49	4o	42,4	14	7	98	13	8,5	1o4
45	32	43	42	37	39,8	14	11	1o1	13	9,5	117
11o	1oo	99	82	97	97,6	-	-	-	-	-	-
43	33	44	29	35	36,8	15	9	91	-	-	-
15o	155	(98)	15o	15o	151,2	12	7	58	11,5	1o	61,5
65	47	59	(1o2)	(1oo)	57,o	13	7	96	8,5	16,5	15o
98	78	86	9o	92	88,8	14	6	123	13,5	9	156
48	28	42	45	5o	42,6	17	7	1o8	14	9	147

Fortsetzung Tabelle 14

Nr.	Name	Alter	verwandte Hämophile	Blutungsneigung	AM	Blutzeit	Petech.	Throm. x1ooo	F-II %	PTV %	F-V %
6o	W.S.	21	Bruder	keine	A	5'49	0	226	11o	24	73
62	Z.J.	17	Bruder	keine	-	4'37	8	159	126	42	1o1
63	W.A.	41	Bruder	Zahnextr.	A	3'37	1o	273	1o2	27	9o
65	T.A.	14	2 Brüder	keine	-	3'	3o	238	1o3	2	76
7o	P.S.	11	Mutter=S Großvater	keine	-	-	-	233	-	45	1o3
71	T.E.	32	Bruder	Hämat./OP	A	8'25	5	8o	122	6	99
75	D.E.	12	Bruder	Hämatome	-	-	-	288	1oo	1o	8o
77	H.G.	13	Bruder	keine	-	2'34	0	2oo	92	3	72
8o	B.A.	1o	Bruder	keine	-	3'41	4o	-	82	-	-
84	S.M.	4	Bruder	keine	-	-	-	283	1o5	15	11o
85	S.S.	6	Bruder	keine	-	-	-	199	-	8	1oo
87	K.G.	16	Bruder	keine	-	-	0	194	-	13	62
94	D.P.	1o	Bruder, Mutter=S	keine	-	-	5o	212	-	6o	85
97	S.P.	14	Bruder	keine	-	-	5o	216	7o	4	68
99	L.B.	1o	Bruder	keine	-	-	5o	191	7o	5	9o
1oo	L.H.	8	Bruder	keine	-	-	5o	27o	71	5	84
1o4	R.B.	2o	4 Brüder	keine	-	1'o3	0	231	84	6	11o
	"	22	"	keine	S	2'23	0	372	1o8	-	117
1o6	S.M.	25	Bruder	Nasenbl.	A	1'55	5o	2o7	92	19	92
1o9	G.E.	7	Bruder	Hämatome	-	-	-	247	92	35	1o1
11o	G.P.	4	Bruder	Hämatome	-	-	-	4o2	13o	14	1o8
115	T.A.	7	Bruder	keine	-	-	-	-	81	6	123
126	G.C.	5	2 Brüder, Mutter=S	keine	-	-	2o	251	82	5	11o

Faktor VIII-% einphasig						Thrombelastogramm					
sofort		eingefroren			gesamt	Nativ			Citrat 1+4		
K	H-I	K	H-I	H-II	x	r	K	mE	r	K	mE
88	82	86	96	1o5	91,4	12,5	6	125	1o	1o	182
55	42	45	41	55	47,6	17	8	12o	12,5	9	133
54	4o	5o	4o	49	46,6	16	1o	127	13,5	9	182
6o	55	48	48	55	53,2	14,5	5,5	156	13	6,5	167
91	94	93	95	92	93,o	15	7	128	12,5	8,5	15o
55	5o	5o	49	65	53,8	16	7,5	112	12,5	1o	135
81	76	81	84	84	81,2	14,5	7	135	11,5	9	167
74	81	76	94	8o	8o,8	15,5	8	1o6	1o,5	9	1o6
54	63	57	58	63	59,o	-	-	-	-	-	-
9o	1o3	-	-	-	96,5	8	4	17o	1o,5	4	144
59	59	58	62	57	59,o	11	8	147	11,5	11,5	16o
55	43	34	27	35	38,8	15,5	8,5	115	13	6	13o
4o	26	35	34	41	34,8	17,5	6	141	17	7,5	141
58	61	58	(1oo)	57	58,4	11	6,5	127	12,5	7,5	13o
76	86	81	81	86	82,o	12,5	5	148	13	6,5	167
55	5o	55	54	5o	52,8	11,5	5,5	141	13	7	135
23	2o	23	18	24	21,6	14,5	5	113	16,5	1o	141
-	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4o	23	36	32	4o	32,2	12,5	7	123	11	7,5	127
77	86	84	88	96	86,2	13	5	1o8	14	7	147
14o	(41)	173	11o	146	142,2	13,5	5,5	176	12	6,5	2o7
3o	24	39	37	41	34,2	15	7	113	18	9,5	13o
82	81	88	1oo	92	88,6	16,5	7	167	13	8	16o

Fortsetzung Tabelle 14

Nr.	Name	Alter	verwandte Hämophile	Blutungsneigung	AM	Blutzeit	Petech.	Throm. x1000	F-II %	PTV %	F-V %
128	P.H.	3o	2 Onkel	Hämatome	A	5'5o	0	188	1o4	-	59
	"	3o	Neffe Schwager	"	-	9'12	4o	19o	92	35	77
137	Z.E.	16	2 Brüder	keine	-	4'5o	0	121	-	54	3
	"	16	"	"	-	-	-	2o8	1oo	67	-

4.2. Einstufenbestimmungen des Faktors VIII bei 57 sicheren Konduktorinnen

In Tabelle 12 sind die verschiedenen Meßwerte der 5 Faktor VIII-Bestimmungen bei den sicheren Konduktorinnen zusammengefaßt. Aus den durchgeführten Bestimmungen wurde ein Mittelwert und die zugehörige Standardabweichung errechnet. Waren eine oder zwei der Bestimmungen völlig abweichend, so wurden sie nicht bei der Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung berücksichtigt, wenn es sich offensichtlich um Fehlbestimmungen handelte. Diese Werte sind durch eine Klammer kenntlich gemacht.

Für jede der 5 Faktor VIII-Bestimmungen mit verschiedenen Mangelplasmen, die bei jeder Frau durchgeführt wurden, wurde eine graphische Darstellung der Ergebnisse in den Abbildungen 8-12 angefertigt. Hierbei wurden die in Klammer gesetzten Werte ebenfalls nicht berücksichtigt. Abbildung 13 zeigt die graphische Darstellung der Mittelwerte aller 57 sicheren Konduktorinnen. Die Konduktorinnen, die Antikonzeptiva einnahmen, sind

Faktor VIII-% einphasig						Thrombelastogramm					
sofort		eingefroren			gesamt	Nativ			Citrat 1+4		
K	H-I	K	H-I	H-II	$\bar{x}$	r	K	mE	r	K	mE
74	-	57	55	52	54,6	14,5	6	13o	14,5	8,5	147
49	36	37	29	29	36,o	12	7	93	15	1o	1o8
-	-	54	46	62	54,o	12	7,5	1o6	14,5	1o,5	122
5o	53	45	45	55	49,6	18	8,5	12o	16,5	1o	122

durch ein "A" und diejenigen, die in der Menopause waren, durch ein "M" gekennzeichnet.

Bei jeder Graphik findet sich die der jeweiligen Bestimmung entsprechende Tabelle (s.Tab.15-2o). Hierin ist die Zahl der jeweils berücksichtigten Werte aufgeführt, aufgeteilt in Frauen, die Antikonzeptiva nehmen, Frauen in der Menopause und sonstige Frauen im fertilen Alter. Aus jeder dieser Gruppen wurden Mittelwerte mit Standardabweichungen berechnet, die den Tabellen zu entnehmen sind.

Wurde bei einer Frau mehrmals Blut abgenommen, so wurde in den Graphiken und Berechnungen immer die Serie von Bestimmungen mit dem niedrigsten Faktor VIII-Gehalt verwandt. Dies erscheint gerechtfertigt, da der Faktor VIII-Gehalt des Menschen durch Einflüsse aller Art fast nie gesenkt wird, sondern meistens ansteigt, wie es bereits im einzelnen beschrieben wurde. So kann man mit Recht annehmen, daß der gefundene niedrigste Faktor VIII-Gehalt einer Person dem "Normalwert" dieser Person am ehesten nahekommt.

4.2.1. Bestimmung mit künstlichem Mangelplasma sofort nach der Blutabnahme

Bei allen 57 sicheren Konduktorinnen wurde eine Faktor VIII-Bestimmung mit künstlichem Mangelplasma durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 12 und 15 und in Abbildung 8 wiedergegeben.

Der mittlere Faktor VIII-Gehalt der 26 Frauen im fertilen Alter ohne Antikonzeptiva betrug 45,61 %. Der entsprechende Wert für die 9 Frauen in der Menopause lag bei 55,11 %, also 1o % höher. Die 22 Frauen, die Antikonzeptiva einnahmen, zeigten einen Mittelwert von 49,54 %, also um ca. 4 % höher als die Frauen ohne Antikonzeptiva. Die zur Diagnose von Konduktorinnen signifikante 6o %-Grenze wurde von einer Frau im fertilen Alter mit 62 %, einer Frau, die Antikonzeptiva nahm, mit 66 % (Tab.12, Nr.1o5 u.98) und vier Frauen in der Menopause mit Werten zwischen 63 % und 76 % überschritten. Läßt man die Frauen in der Menopause unberücksichtigt, so wurden mit dieser Methode von 48 sicheren Konduktorinnen 46 als solche erkannt, was einer Quote von 96 % entspricht.

Tabelle 15 Bestimmung des Faktors VIII mit künstlichem Mangelplasma sofort nach Blutentnahme bei sicheren Konduktorinnen

	gesamt	Menopause	Antikonzeptiva	ohne M + A	ohne M
Anzahl	57	9	22	26	48
Mittelwert F.VIII %	48,57	55,11	49,54	45,61	47,35
Standardabweichung	11,11	15,o7	9,1o	1o,54	9,92

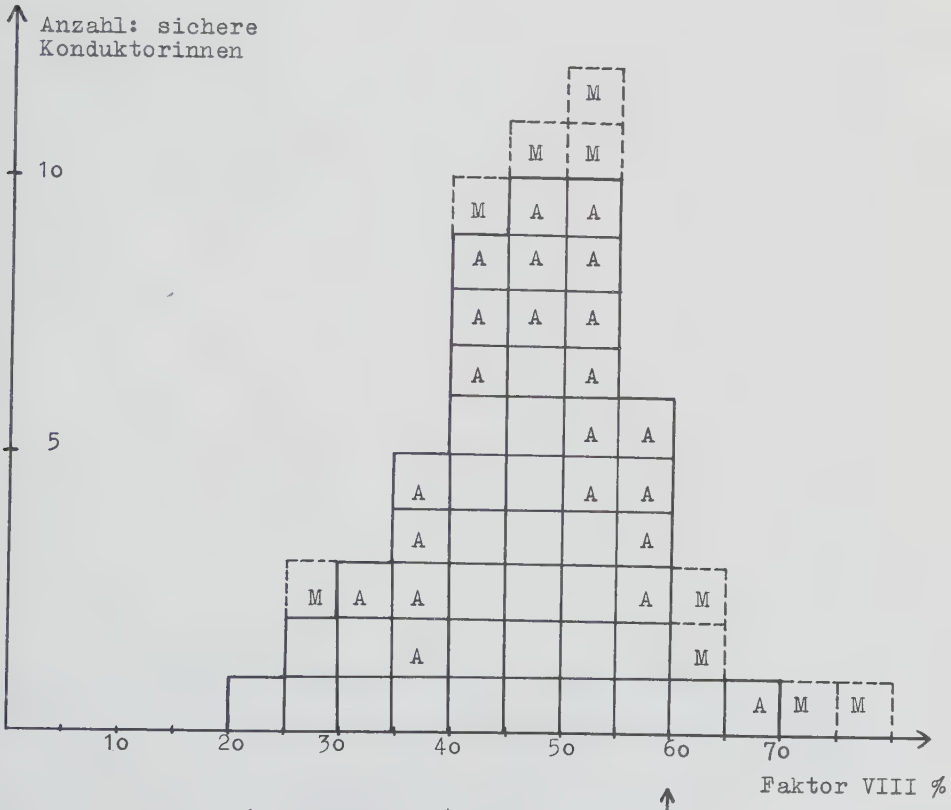


Abb.8 (zu Tabelle 15)
M = Menopause, A = Antikonzeptiva

4.2.2. Bestimmung mit Hämophilie A-Mangelplasma I (Faktor VIII <1%) sofort nach der Blutentnahme

Bei 52 sicheren Konduktorinnen wurde eine Faktor VIII-Bestimmung mit dem hämophilen Mangelplasma I durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 12 und 16 und in Abbildung 9 wiedergegeben.

Der mittlere Faktor VIII-Gehalt der 23 Frauen im fertilen Alter ohne Antikonzeptiva betrug 41,73 %. Der entsprechende Wert der 8 Frauen in der Menopause lag bei 48,75 %. Die 21 Frauen, die Antikonzeptiva nahmen, hatten einen Mittelwert von 4o,71%; sie lagen also niedriger als die Frauen ohne Antikonzeptiva.

Die zur Diagnose von Konduktorinnen signifikante 6o %-Grenze wurde von keiner Frau im fertilen Alter, aber von 3 Frauen in der Menopause mit Werten von 64%, 69% und 7o% überschritten. Ohne Berücksichtigung der Frauen in der Menopause konnten also mit dieser Methode alle sicheren Konduktorinnen im fertilen Alter als solche erkannt werden.

Tabelle 16 Bestimmung des Faktors VIII mit Hämophilie A-Mangelplasma I sofort nach der Blutentnahme bei sicheren Konduktorinnen

	gesamt	Menopause	Antikonzeptiva	ohne M + A	ohne M
Anzahl	52	8	21	23	44
Mittelwert F-VIII %	42,4o	48,75	4o,71	41,73	41,26
Standardabweichung	12,78	19,51	12,13	1o,29	11,o8

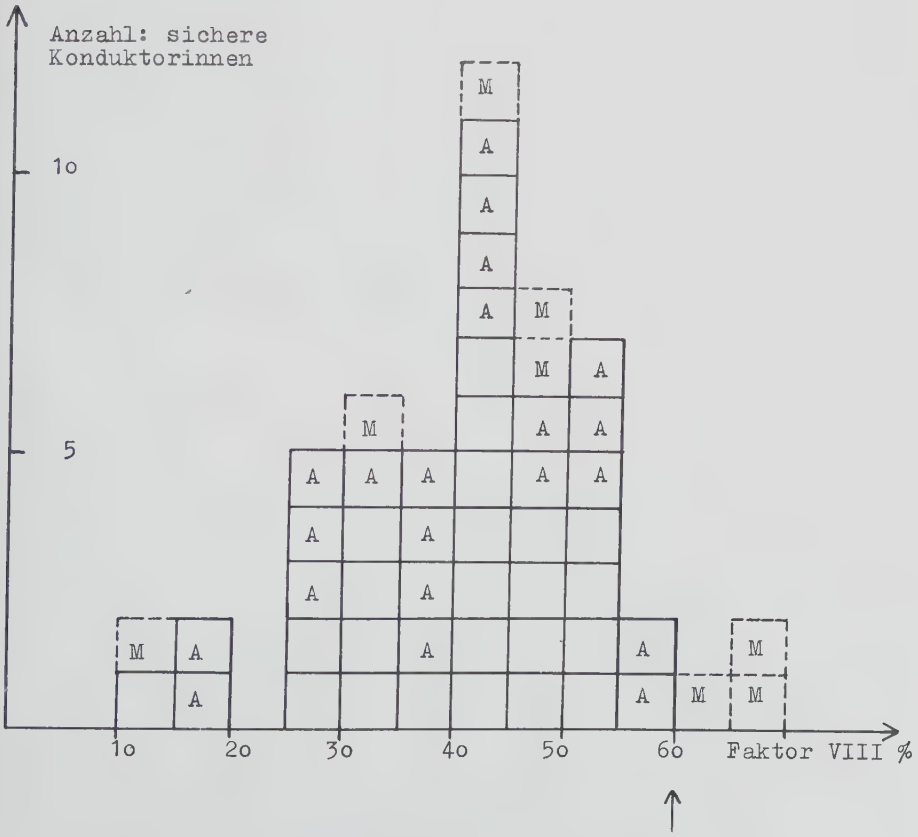


Abb.9 (zu Tabelle 16)
M = Menopause, A = Antikonzeptiva

4.2.3. Bestimmung mit künstlichem Mangelplasma nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C

Bei 52 sicheren Konduktorinnen wurde eine Faktor VIII-Bestimmung nach Einfrieren des Testplasmas mit künstlichem Mangelplasma durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 12 und 17 und in Abbildung 1o wiedergegeben. Bei der mit Nr.56 bezeichneten Frau konnte das Ergebnis nicht berücksichtigt werden, da der gefundene Wert erheblich aus dem Rahmen der anderen bei dieser Frau durchgeführten Bestimmungen fiel.

Der mittlere Faktor VIII-Gehalt der 23 Frauen im fertilen Alter ohne Antikonzeptiva betrug 45,73 %. Der entsprechende Wert für die 7 Frauen in der Menopause lag bei 52,28 %. 21 Frauen, die Antikonzeptiva einnahmen, hatten einen Mittelwert von 43,28 %. Die zur Diagnose von Konduktorinnen signifikante Grenze von 6o % wurde von einer Frau im fertilen Alter mit 63% überschritten. Drei Frauen in der Menopause hatten Werte von 65 %, 68 % und 87 %. Ohne Berücksichtigung der Frauen in der Menopause konnten demnach mit dieser Methode 97,7 % der sicheren Konduktorinnen im fertilen Alter als solche erkannt werden.

Tabelle 17 Bestimmung des Faktors VIII mit künstlichem Mangelplasma nach Einfrieren des Plasmas der sicheren Konduktorinnen bei -4o°C.

	gesamt	Menopause	Antikonzeptiva	ohne M + A	ohne M
Anzahl	51	7	21	23	44
Mittelwert F-VIII %	45,62	52,28	43,28	45,73	44,56
Standardabweichung	12,3o	22,47	1o,51	9,29	9,85

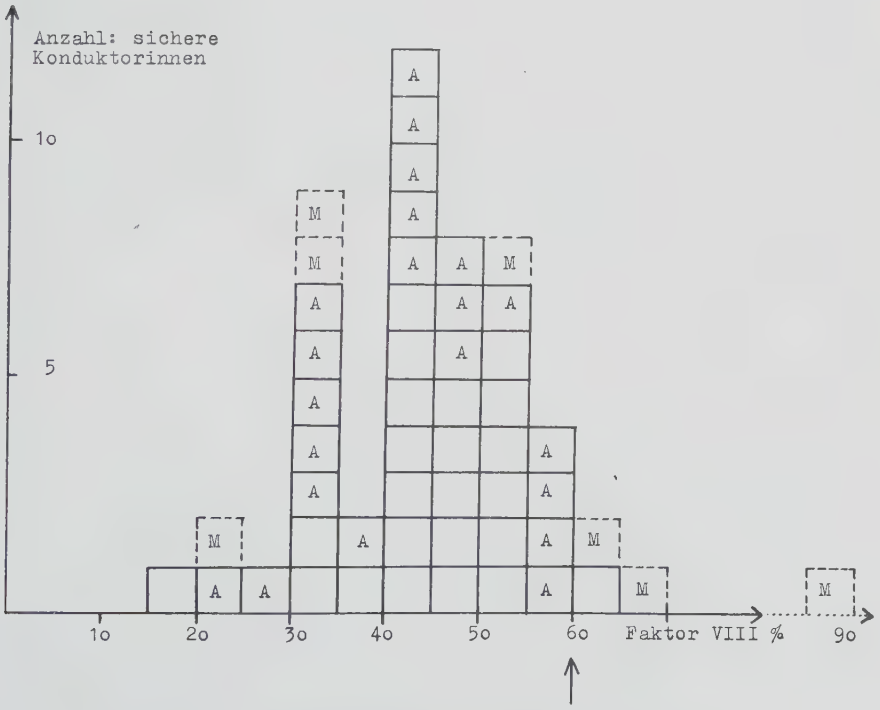


Abb.1o (zu Tabelle 17)
M = Menopause, A = Antikonzeptiva

4.2.4 Bestimmung mit Hämophilie A-Mangelplasma I (Faktor VIII ≤1%) nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C

Bei 52 sicheren Konduktorinnen wurde eine Faktor VIII-Bestimmung nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas mit hämophilem Mangelplasma I durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 12 und 18 und in Abbildung 11 wiedergegeben.

Der mittlere Faktor VIII-Gehalt der 24 Frauen im fertilen Alter ohne Antikonzeptiva betrug 43,16 %. Der entsprechende Wert für die 8 Frauen in der Menopause lag bei 51,62 %. Die 2o Frauen, die Antikonzeptiva einnahmen, hatten einen mittleren Faktor VIII-Gehalt von 38,4o %. Die zur Diagnose von Konduktorinnen signifikante Grenze von 6o % wurde von einer Frau im fertilen Alter mit 61% und einer Frau, die Antikonzeptiva nahm, mit 62 % überschritten. Vier Frauen in der Menopause hatten Werte von 64%, 69%, 68% und 73%. Ohne Berücksichtigung der Frauen in der Menopause konnten demnach mit dieser Methode 95,5 % der sicheren Konduktorinnen als solche nachgewiesen werden.

Tabelle 18 Bestimmung des Faktors VIII mit Hämophilie A-Mangelplasma I nach Einfrieren des Plasmas der sicheren Konduktorinnen bei -4o°C

	gesamt	Menopause	Antikonzeptiva	ohne M + A	ohne M
Anzahl	52	8	2o	24	44
Mittelwert F-VIII %	42,63	51,62	38,4	43,16	41,oo
Standardabweichung	14,75	21,39	13,51	12,16	12,86

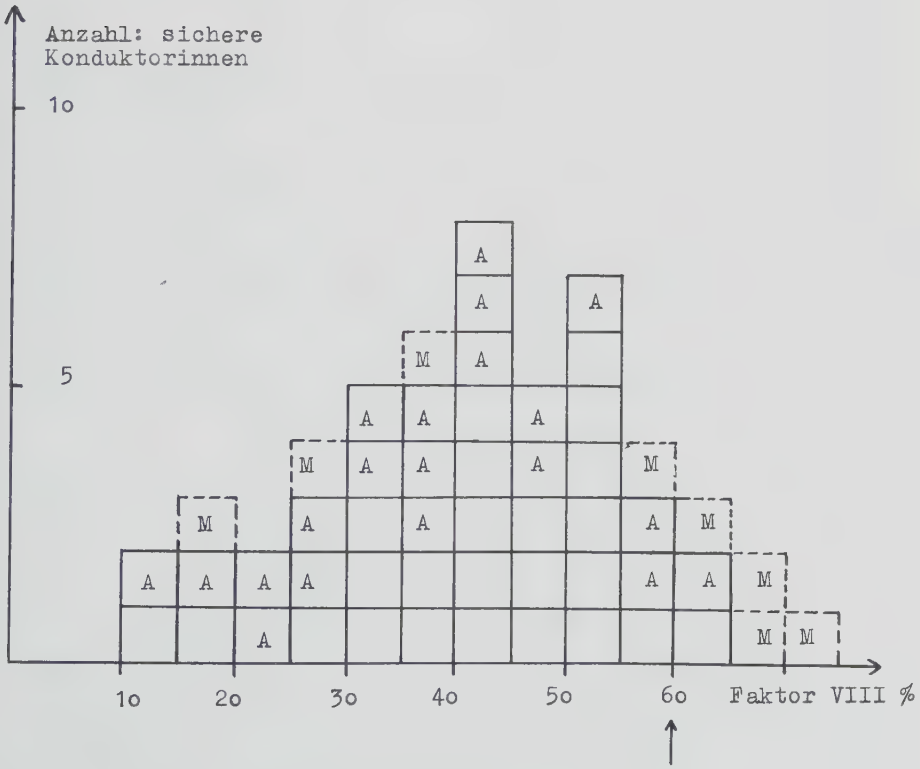


Abb.11 (zu Tabelle 18)
M = Menopause, A = Antikonzeptiva

4.2.5. Bestimmung mit Hämophilie A-Mangelplasma II (Faktor VIII-Gehalt 1-2 %) nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C

Bei 52 sicheren Konduktorinnen wurde eine Faktor VIII-Bestimmung nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas mit Hämophilie A-Mangelplasma II durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 12 und 19 und in Abbildung 12 wiedergegeben. Bei den mit Nr. 48, 51, 56, 124 bezeichneten Probandinnen konnte das Ergebnis nicht berücksichtigt werden, da der gefundene Wert erheblich aus dem Rahmen der anderen bei diesen Frauen durchgeführten Bestimmungen fiel.

Der mittlere Wert der 23 Frauen ohne Antikonzeptiva im fertilen Alter betrug 44,52 %. Der entsprechende Wert für die 5 Frauen in der Menopause betrug 47,6o%. Die 2o Frauen, die Antikonzeptiva einnahmen, zeigten einen Mittelwert von 4o,15 %. Die zur Diagnose von Konduktorinnen signifikante Grenze von 6o% wurde von einer Frau im fertilen Alter mit 63%, einer Frau mit Antikonzeptiva mit 62% und zwei Frauen in der Menopause mit 62% und 67% überschritten. Ohne Berücksichtigung der Frauen in der Menopause konnten demnach mit dieser Methode 95,4 % der sicheren Konduktorinnen im fertilen Alter als solche erkannt werden.

Tabelle 19 Bestimmung des Faktors VIII mit Hämophilie A-Mangelplasma II nach Einfrieren des Plasmas von sicheren Konduktorinnen bei -4o °C

	gesamt	Menopause	Antikonzeptiva	ohne M + A	ohne M
Anzahl	48	5	2o	23	43
Mittelwert F-VIII %	43,o2	47,6o	4o,15	44,52	42,48
Standardabweichung	12,66	16,86	13,95	1o,39	12,24

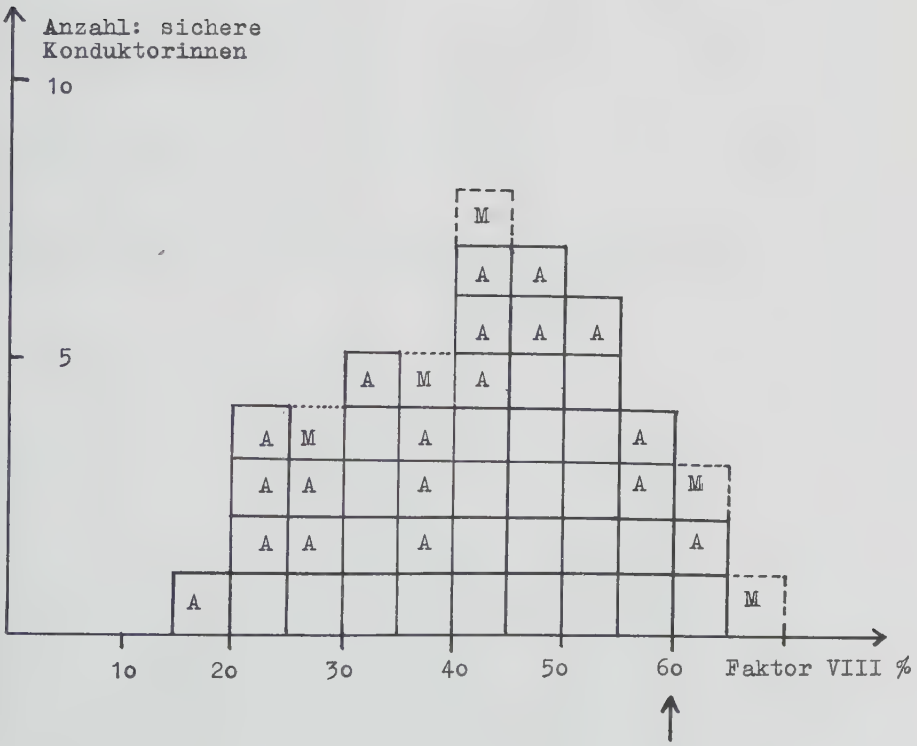


Abb.12 (zu Tabelle 19)
M = Menopause, A = Antikonzeptiva

4.2.6. Mittelwerte der durchgeführten 5 Faktor VIII-Bestimmungen bei sicheren Konduktorinnen

Aus den beschriebenen Bestimmungen des Faktors VIII wurde bei allen 57 Konduktorinnen ein Mittelwert gebildet. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 12 und 2o und in Abbildung 13 wiedergegeben. Bei der Bildung des Mittelwerts wurden die in Klammern gesetzten Werte nicht berücksichtigt, da diese Werte, wie bereits erwähnt, erheblich von den anderen bei denselben Frauen durchgeführten Bestimmungen abwichen.

Bei den 26 Frauen im fertilen Alter ergab der mittlere Mittelwert 43,96 %. Die 9 Frauen in der Menopause kamen auf 52,26 %. Die 22 Frauen mit Antikonzeptiva zeigten einen entsprechenden Wert von 42,79 %, der dem Ergebnis der Frauen im fertilen Alter nahezu gleichkommt. Die zur Diagnose von Konduktorinnen signifikante Grenze von 6o% wurde nur von drei Frauen in der Menopause mit Werten von 65%, 69,3 % und 74,6 % überschritten. Ohne Berücksichtigung der Frauen in der Menopause konnten demnach auf diese Weise 1oo% der sicheren Konduktorinnen im fertilen Alter als solche erkannt werden.

Tabelle 2o Mittelwerte aus jeweils 5 Bestimmungen des Faktors VIII bei sicheren Konduktorinnen

	gesamt	Meno-pause	Antikon-zeptiva	ohne M + A	ohne M
Anzahl	57	9	22	26	48
Mittelwert F-VIII %	44,77	52,26	42,79	43,96	43,36
Standardabweichung	11,84	17,o2	1o,28	1o,28	1o,25

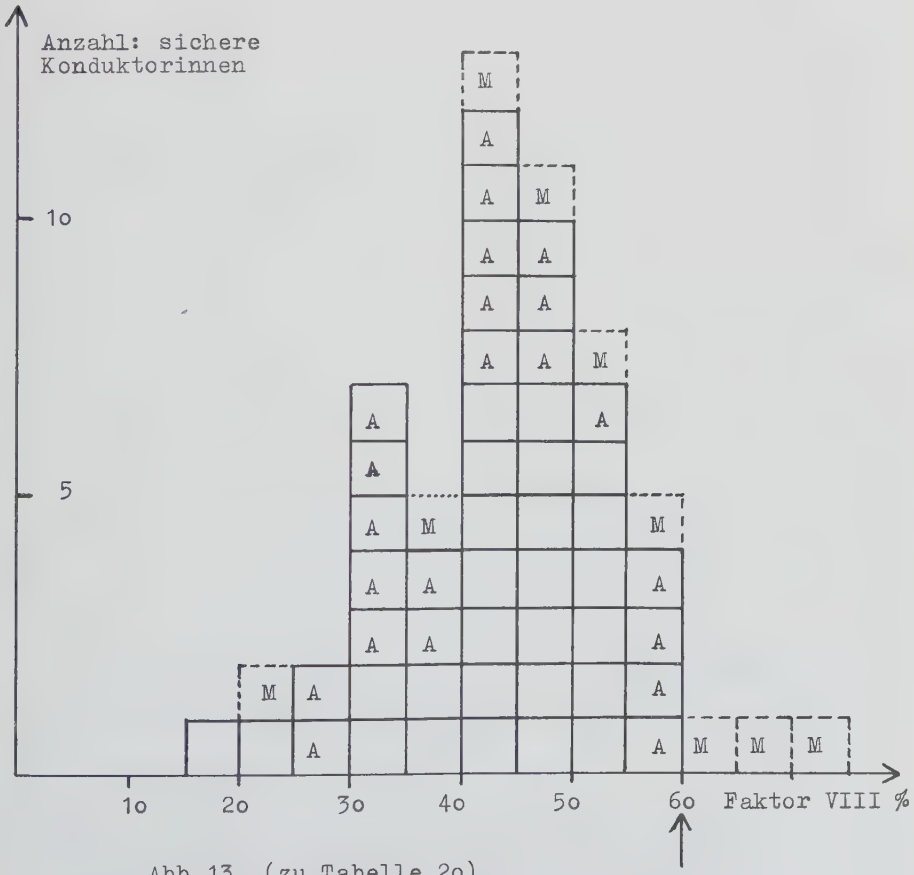


Abb.13 (zu Tabelle 2o)
M = Menopause, A = Antikonzeptiva

4.2.7. Einfluß von Antikonzeptiva und Menopause

Wie im Kapitel "Beeinflussung der Faktor VIII-Aktivität" und in den Tabellen 4 und 9 beschrieben, fanden fast alle bisherigen Untersucher eine Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität in der Menopause. Umstrittener ist eine Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität nach Einnahme von Antikonzeptiva.

Betrachtet man zunächst einmal die in den Abbildungen 8-13 entstehende Verteilung zwischen Frauen in der Menopause (durch "M" gekennzeichnet), Frauen mit Antikonzeptiva ("A") und Frauen im fertilen Alter ohne Antikonzeptiva, so fällt auf, daß jeweils rund ein Drittel der Frauen in der Menopause über der diagnostisch kritischen Grenze von 60% liegen. Dagegen zeigen die Frauen mit und ohne Antikonzeptiva durchgehend ähnliche Verteilungen. Die wenigen Werte, die von diesen Gruppen bei den einzelnen Testserien über 60% lagen, zeigen keine Bevorzugung von Frauen mit Antikonzeptiva. Betrachtet man hingegen die Werte, die über 55% liegen, so ergibt sich bei allen Testserien ein deutliches Übergewicht der Frauen mit Antikonzeptiva, obwohl ihre Gesamtzahl geringer ist als die der untersuchten anderen Frauen im fertilen Alter. So lag z.B. bei der Bestimmung mit dem Hämophilieplasma I sofort nach der Blutentnahme (Abb.9) bei Frauen ohne Antikonzeptiva kein Wert über 55%, was hier bei zwei Frauen mit Antikonzeptiva der Fall war. Auch bei den aus den 5 Testserien für jede Frau berechneten Mittelwerten (Abb.13) hatte keine Frau ohne Antikonzeptiva einen höheren Wert als 55%, während immerhin 4 Frauen, die Antikonzeptiva nahmen, Werte zwischen 55% und 58,5 % aufwiesen. Jedoch lagen sie damit ebenfalls alle unter der diagnostischen Grenze von 60%, weil die bei den einzelnen Testserien gefundenen Werte über 60% jeweils von verschiedenen Frauen stammten (s. Tab.12).

Eine weitere Aussage über den Einfluß von Antikonzeptiva und Menopause auf den Faktor VIII-Gehalt kann durch den Vergleich der mittleren Faktor VIII-Werte der Frauen in der Menopause, der Frauen mit Antikonzeptiva und der Frauen ohne Antikonzep-

tiva gemacht werden. Diese Mittelwerte mit Standardabweichungen wurden für die jeweiligen Testserien gesondert in den Tabellen 15-2o dargestellt und in Tabelle 21 zusammengefaßt.Die Anzahl der für eine jeweilige Berechnung berücksichtigten Frauen schwankt innerhalb unterschiedlicher Testserien aus den beschriebenen Gründen geringfügig. Das ist aber in dem hier untersuchten Zusammenhang unerheblich, weil es hier nicht um den Vergleich der Testserien gehen soll.

Tabelle 21 Einfluß von Menopause und Antikonzeptiva: Jeweils die erste Zahl gibt die Anzahl der berücksichtigten Frauen wieder, die zweite Zahl den mittleren Faktor VIII-Gehalt in Prozent.

Bestimmungsserie	Fertil ohne "A"		Fertil mit "A"		Menopause		Fertil gesamt		Gesamt	
Künstlich sofort	26	45,76	22	49,54	9	55,11	48	47,5o	57	48,7o
Hämoph.A-I sofort	23	41,73	21	4o,71	8	48,75	44	41,26	52	42,4o
Künstlich eingefroren	23	45,73	21	43,28	7	52,28	44	44,56	51	45,62
Hämoph.A-I eingefroren	24	43,16	2o	38,4o	8	51,62	44	41,oo	52	42,63
Hämoph.A-II eingefroren	23	44,52	2o	4o,15	5	47,6o	43	42,48	48	43,o2
Mittelwerte	26	43,96	22	42,79	9	52,26	48	43,36	57	44,77

Vergleicht man zunächst fertile Frauen,die Antikonzeptiva nahmen, mit solchen, die keine nahmen, so zeigt sich, daß die gefundenen Werte sehr nahe beieinander liegen. Frauen mit Antikonzeptiva hatten nur bei der ersten Serie ein etwas höheres Mittel als Frauen ohne Antikonzeptiva. Bei allen übrigen Serien und auch bei dem Mittelwert der Serien lagen ihre Prozentzahlen etwas darunter. Die Standardabweichungen (s.Tab.15-2o) liegen nahe beieinander um 1o-12 % ohne einheitliche Tendenz.

Nach Berechnung der t-Funktion ergibt sich bei keiner Serie ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen, die Antikonzeptiva nahmen und solchen, die keine nahmen. Es ergibt sich immer $p > 5\%$. Der Mittelwert der 5 Bestimmungsserien zeigt das besonders eindrucksvoll: Bei 22 Frauen mit Antikonzeptiva fand sich ein mittlerer Faktor VIII von 42,79 %; bei 26 Frauen ohne Antikonzeptiva im fertilen Alter ergab sich 43,96 %. Die Standardabweichung beider Gruppen beträgt 1o,28 (s.Tab.2o).

Auf Grund dieser Ergebnisse werden im folgenden Frauen mit und ohne Antikonzeptiva zusammengefaßt und gemeinsam mit den Werten der Frauen in der Menopause verglichen. Damit stehen den 9 untersuchten sicheren Konduktorinnen in der Menopause 48 im fertilen Alter gegenüber. Die Frauen in der Menopause zeigten erheblich höhere Werte als die jüngeren Frauen. Die Differenz betrug absolut 5,1 % bis 1o,6 %, wobei der Wert 5,1 % so niedrig ausfiel, weil bei Bestimmung mit Hämophiliemangelplasma II nur 5 Frauen in der Menopause berücksichtigt werden konnten. Bei den Mittelwerten der Serien ergab sich für die Frauen in der Menopause 52,26 % und für die Frauen im fertilen Alter 43,36 %. Die Standardabweichungen der Werte für die Frauen in der Menopause lagen zwischen 15-22%, entsprechend der geringeren Gesamtzahl. Bei der Berechnung der Signifikanz der beobachteten Unterschiede ergab sich für keine der fünf Bestimmungsserien eine Signifikanz; es ergab sich in der t-Funktion immer $p > 5\%$. Beim Vergleich der Mittelwerte der fünf Bestimmungsserien ergab sich dagegen mit $p < 5\%$ eine biologische Signifikanz. Akzeptiert man den Vergleich der Mittelwerte aus dem Durchschnitt der 5 Bestimmungen, so ist der Schluß erlaubt, daß sichere Konduktorinnen in der Menopause signifikant höhere Faktor VIII-Werte haben als Frauen im fertilen Alter. Dies entspricht der beschriebenen Beobachtung, daß eine unverhältnismäßig hohe Zahl von sicheren Konduktorinnen in der Menopause Faktor VIII-Werte über der diagnostischen Grenze von 6o% hat. Dies bestätigt auch die Mehrzahl der von anderen Autoren veröffentlichten Untersuchungsergebnisse (s. Tab.4).

4.2.8. Vergleich der Untersuchungen mit verschiedenen Mangelplasmen

Betrachtet man in Tabelle 12 die Ergebnisse der 5 einphasigen Faktor VIII-Bestimmungen bei jeder sicheren Konduktorin, so fällt auf, daß die Werte jeweils sehr nahe beieinander liegen. Dies drückt sich besonders in der für den Faktor VIII-Mittelwert einer jeden Konduktorin berechneten Standardabweichung aus. Diese Standardabweichung liegt im Durchschnitt bei 5,6 %.

Nun stellt sich die Frage, ob die gefundenen Werte willkürlich um den Mittelwert streuen oder ob die mit einer Methode gefundenen Werte grundsätzlich höher oder niedriger liegen als die mit einer anderen. Deshalb wurde bei den 48 sicheren Konduktorinnen, bei denen alle 5 Methoden durchgeführt wurden, für jede Methode der Mittelwert berechnet (s.Tab.22). Wie Tabelle 22 zeigt, hatte die sofortige Bestimmung mit Hämophilie A-Mangelplasma I mit 41,2o % die niedrigsten Ergebnisse. Bei der Bestimmung mit künstlichem Mangelplasma sofort nach der Abnahme ergab sich mit 48,31 % der höchste Mittelwert. Bei diesen beiden Werten ergibt sich im t-Test ein signifikanter Unterschied von $p < 1\%$.

Tabelle 22: Methodenvergleich bei sicheren Konduktorinnen

	Künstlich sofort	Hämophilie I sofort	Künstlich eingefr.	Hämophilie I eingefr.	Hämophilie II eingefr.	Mittel
Anzahl	48	48	48	48	48	48
Mittel	48,31	41,2o	44,75	41,85	43,o8	43,o8
Standardabweichung	1o,64	12,24	12,o9	13,91	12,83	11,17

Vergleicht man die Bestimmungen von eingefrorenen Konduktorinnenplasmen mit künstlichem und Hämophilie A-Mangelplasma I, so ergeben sich die entsprechenden Werte von 44,75 % bzw. 41,85 %. Hier ergibt sich im t-Test keine Signifikanz, denn es ist $p > 5\%$. Auch beim Vergleich von Hämophilie A-Mangelplasma I mit

Hämophilie A-Mangelplasma II ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

Um mit einem größeren Kollektiv eventuell doch signifikante Unterschiede festzustellen, wurden alle sicheren, wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen zusammengefaßt, deren Mittelwert aus den 5 Methoden (s.Tab.12-14) unter 6o% lag. Verglichen wurden davon nur die Frauen, bei denen mit allen 5 Methoden Faktor VIII-Bestimmungen durchgeführt wurden. Dies waren 46 sichere, 1o wahrscheinliche und 22 mögliche Konduktorinnen, also insgesamt 78 Frauen mit Mittelwerten unter 6o%. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 wiedergegeben.

Tabelle 23: Methodenvergleich bei allen Konduktorinnen mit Faktor VIII-Mittelwerten < 6o%

	Künstlich sofort	Hämophilie I sofort	Künstlich eingefr.	Hämophilie I eingefr.	Hämophilie II eingefr.	Mittel
Anzahl	78	78	78	78	78	78
Mittel	46,37	39,21	43,33	4o,42	42,78	42,42
Standardabweichung	1o,44	12,o8	1o,o1	12,46	12,49	1o,37

Vergleicht man zunächst einmal Tabelle 22 mit Tabelle 23, so zeigt sich, daß das Mittel in Tabelle 23 mit 42,42 % etwa 1,5% unter dem von Tabelle 22 mit 43,88 % liegt. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, daß in Tabelle 22 auch 2 sichere Konduktorinnen in der Menopause mit Werten um 65% und 75% berücksichtigt wurden, die in Tabelle 23 weggelassen wurden. Ein ähnlicher, gleichmäßig geringer Unterschied zeigt sich auch beim Vergleich der einzelnen Bestimmungen. Doch dies soll später genauer besprochen werden. Wichtig ist hier lediglich, daß die Werte aus Tabelle 23 mit denen aus Tabelle 22 nahezu identisch sind. Man kann also das um die wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen mit Faktor VIII-Mittelwerten unter 6o% erweiterte Kollektiv ohne Bedenken zur erneuten Berechnung eines eventuell signifikanten Unterschiedes zwischen den Ergeb-

nissen mit künstlichem und Hämophilie A-Mangelplasma heranziehen.

Ein signifikanter Unterschied ergibt sich auch jetzt nur zwischen künstlichem Mangelplasma und Humanplasma I bei Bestimmung der Testplasmen direkt nach Blutentnahme. Die Signifikanz ist hier sogar $p < 1^{o}/oo$. Beim Vergleich der anderen Bestimmungen untereinander ist im t-Test jeweils $p > 5\%$.

Tabelle 24: Methodenvergleich bei wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen mit Faktor VIII-Mittelwerten > 6o%

	Künstlich sofort	Hämophilie I sofort	Künstlich eingefr.	Hämophilie I eingefr.	Hämophilie II eingefr.	Mittel
Anzahl	23	23	23	23	23	23
Mittel	92,52	92,o4	94,95	94,26	95,21	93,71
Standardabweichung	15,o7	14,46	14,56	14,26	11,9o	12,41

Nun muß geprüft werden, ob Unterschiede auch im Bereich über 6o% Faktor VIII, also im Normalbereich bestehen. Deshalb wurden von den wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen, deren Mittelwerte aus den 5 Methoden über 6o% lagen (s.Tab.13, 14), entsprechende Berechnungen durchgeführt, wie sie soeben für die Frauen mit Werten unter 6o% beschrieben wurden. Dabei zeigt sich, wie in Tabelle 24 wiedergegeben, daß mit den verschiedenen Mangelplasmen hier nahezu gleiche Ergebnisse erzielt wurden. Die im Bereich unter 6o% beobachtete Tendenz, daß mit Hämophilie A-Mangelplasma niedrigere Werte erzielt wurden als mit künstlichem Mangelplasma, läßt sich im Bereich über 6o% praktisch nicht mehr feststellen. Gegenüber 7% und 3% beträgt die Differenz hier nur noch o,5% und o,7%. Das sind in Hinblick auf die hier größeren Standardabweichungen und ein kleineres Kollektiv von 23 Frauen keine relevanten Größen, die auch nicht im geringsten eine Signifikanz zeigen. Das gleiche gilt für den Unterschied zwischen Hämophilie A-Mangelplasma I und Hämophilie A-Mangelplasma II.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Ergebnisse der Bestimmungen mit den 3 beschriebenen Mangelplasmen im Normalbereich, also über 6o% Faktor VIII-Gehalt, praktisch identische Ergebnisse haben, daß aber im Bereich unter 6o% teilweise sogar signifikante Unterschiede beobachtet wurden. Die niedrigsten Werte wurden dort mit menschlichem Mangelplasma von einem Hämophilen mit einem Faktor VIII-Gehalt unter 1% erzielt (Hämophilie A-Mangelplasma I).

In Abbildung 14, 15, 16, 17 wurde diese Beobachtung graphisch dargestellt. Für alle 122 sicheren, wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen wurde jeweils das Ergebnis des Tests eines Mangelplasmas mit dem des anderen Mangelplasmas verglichen. Waren die gefundenen Werte identisch, so liegen sie auf der eingezeichneten 45°-Achse. War ein Wert höher als der entsprechende andere, so weicht der Schnittpunkt zur Seite des höheren Ergebnisses von der 45°-Achse ab.

Betrachten wir zunächst einmal die Verteilung der Werte im Vergleich der sofort nach der Blutentnahme durchgeführten Bestimmung mit künstlichem Mangelplasma und Hämophilie-Mangelplasma I (s.Abb.14): Im Bereich unter 6o% liegen fast alle Punkte auf der Seite des künstlichen Mangelplasmas; unter 4o% liegt sogar kein einziger Punkt auf der anderen Seite. Dagegen ist die Verteilung im Bereich über 6o% gleichmäßig auf beiden Seiten der 45°-Achse.

Das gleiche Bild ergibt sich beim Vergleich der beiden gleichen Mangelplasmen nach Einfrieren der Konduktorinnenplasmen (s.Abb.15): Auch hier liegen die Punkte im Bereich unter 4o% auf der Seite des künstlichen Mangelplasmas. Doch der jeweilige Abstand der Werte untereinander ist geringer und schon im Bereich über 5o% erscheint die Verteilung ausgeglichen.

Beim Vergleich von Hämophilieplasma I mit Hämophilieplasma II nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas (s.Abb.16) ergeben sich ebenfalls niedrigere Werte mit Humanplasma I,doch scheint hier der Unterschied geringer zu sein als bei den beiden ande-

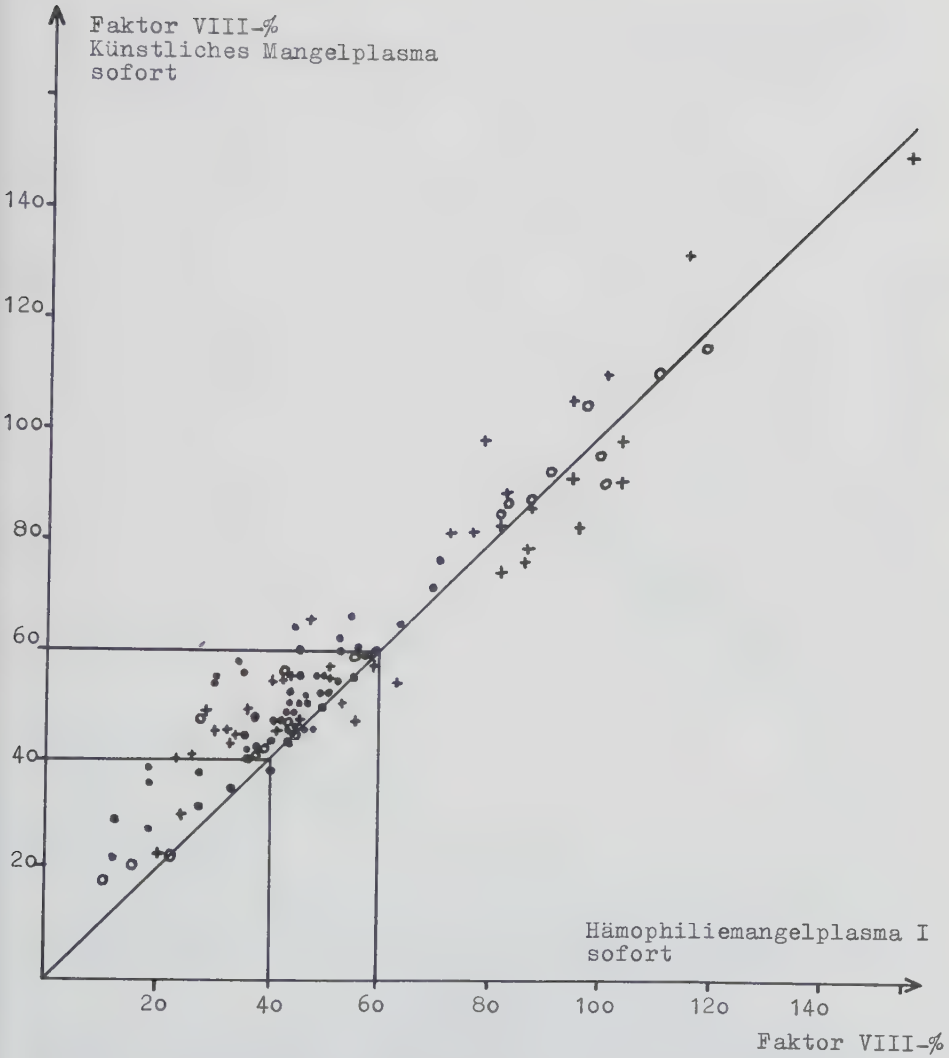


Abb.14: Vergleich der Bestimmungen mit künstlichem Mangelplasma und Hämophiliemangelplasma I sofort nach der Blutentnahme
• = sichere Konduktorinnen
o = wahrscheinliche Konduktorinnen
+ = mögliche Konduktorinnen

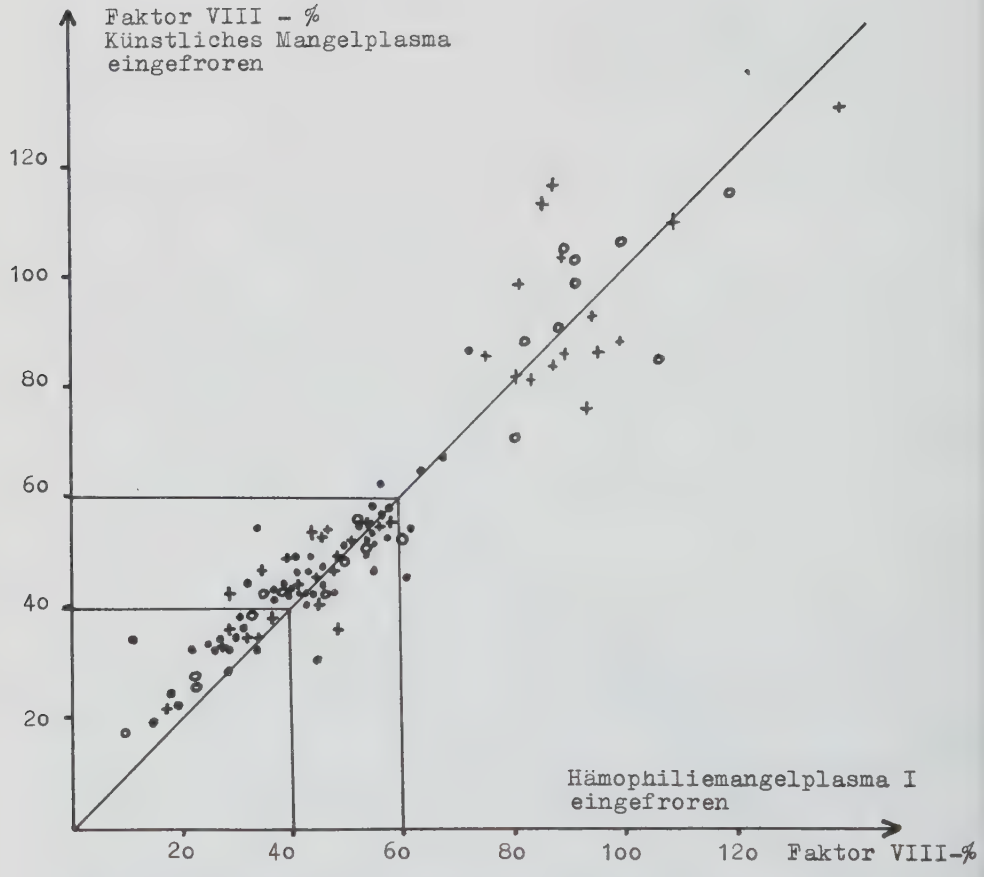


Abb.15: Vergleich der Bestimmungen mit künstlichem Mangelplasma und Hämophiliemangelplasma I nach Einfrieren der Testplasmen

▪ = sichere Konduktorinnen
o = wahrscheinliche Konduktorinnen
\+ = mögliche Konduktorinnen

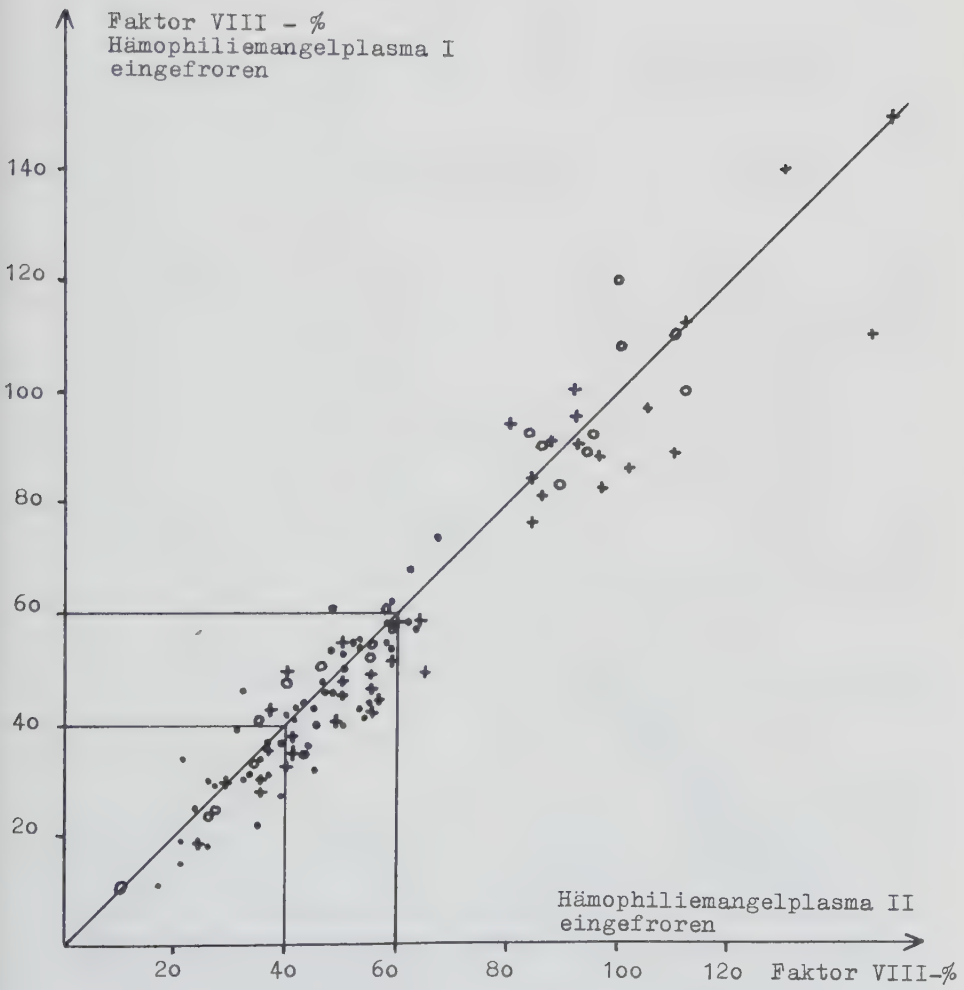


Abb.16: Vergleich der Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I und Hämophiliemangelplasma II nach Einfrieren der Testplasmen

• = sichere Konduktorinnen
o = wahrscheinliche Konduktorinnen
+ = mögliche Konduktorinnen

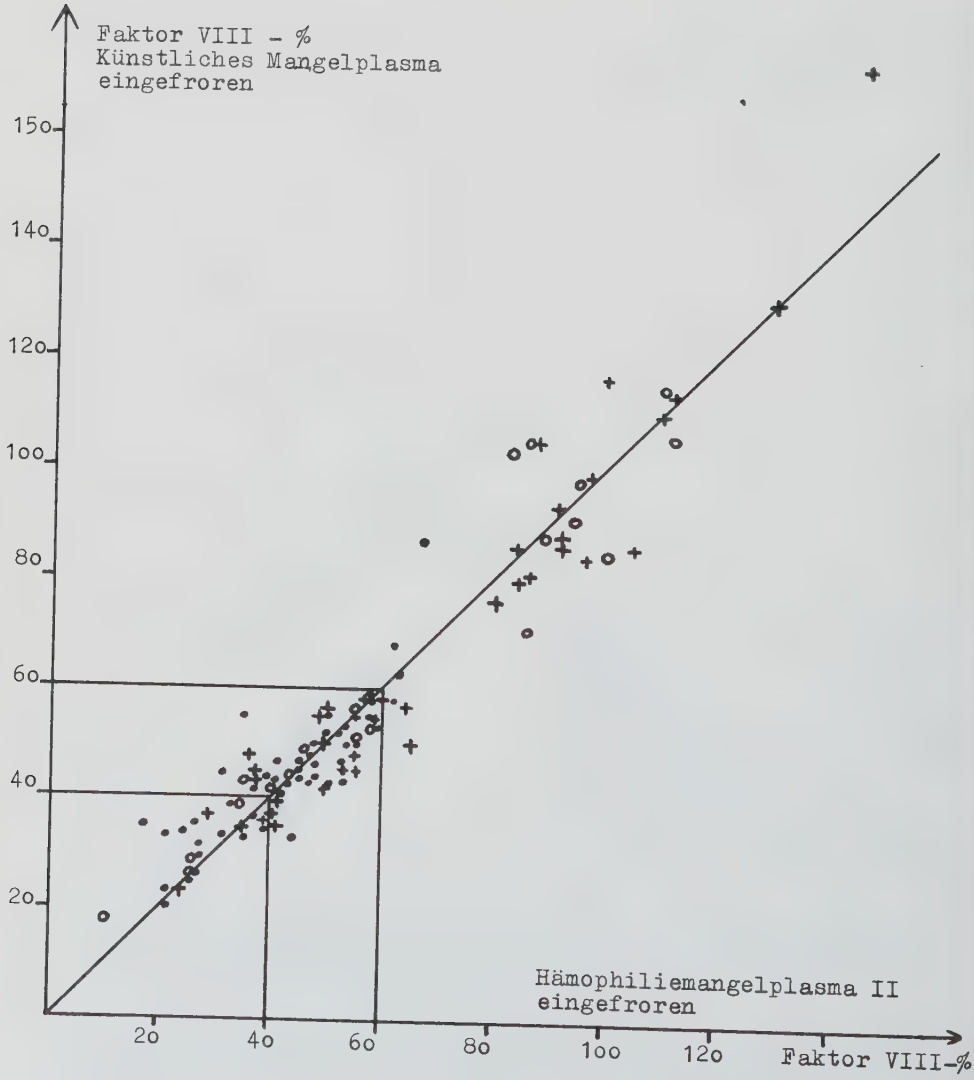


Abb.17: Vergleich der Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma II und künstlichem Mangelplasma nach Einfrieren der Testplasmen

• = sichere Konduktorinnen
o = wahrscheinliche Konduktorinnen
+ = mögliche Konduktorinnen

ren beschriebenen Gegenüberstellungen. Im Bereich über 6o% ist auch hier die Verteilung gleichmäßig.

Vergleicht man nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas das Hämophiliemangelplasma II mit dem künstlichen Mangelplasma (s.Abb.17), so ergeben sich im Bereich unter 4o% niedrigere Werte für das Hämophiliemangelplasma II, während die Ergebnisse über 4o% etwa ausgeglichen sind.

Faßt man die Ergebnisse der Berechnungen in den Tabellen 22-24 und der graphischen Darstellungen in Abbildung 14-17 zum Vergleich der Mangelplasmen zusammen, so ergibt sich folgendes übereinstimmende Bild:
Alle untersuchten Mangelplasmen liefern bei Frauen, die normale Faktor VIII-Werte haben, also über 6o% liegen, annähernd gleiche Ergebnisse, deren Differenzen rein zufällig sind. Im Bereich unter 6o% Faktor VIII-Gehalt, der für die Diagnose der Konduktorinnen wichtig ist, erzielt man mit dem Hämophiliemangelplasma I (Faktor VIII $<$ 1%) geringfügig niedrigere Werte als mit dem Hämophiliemangelplasma II (Faktor VIII = 1-2 %). Signifikant höher als mit dem Hämophiliemangelplasma I liegen dort die Ergebnisse mit künstlichem Mangelplasma, die in diesem Bereich unter 6o% auch höher liegen als die Ergebnisse mit Hämophiliemangelplasma II.

Nun muß man beim Vergleich der Mangelplasmen auch die diagnostische Treffsicherheit bei der Erkennung von sicheren Konduktorinnen berücksichtigen. Deshalb müssen noch einmal die Abbildungen 8-12 betrachtet werden. Hierbei sollen die Frauen in der Menopause auf Grund der bei ihnen beobachteten Abweichungen von den übrigen Konduktorinnen nicht berücksichtigt werden: Bei der sofortigen Bestimmung mit künstlichem Mangelplasma (s.Abb.8), ergibt sich eine recht steile Verteilungskurve, deren Gipfel etwa bei 45-5o % liegt. Zwei Frauen im fertilen Alter haben Werte über 6o% (62%, 66%); fünf Frauen haben Werte zwischen 55% und 6o% Faktor VIII.

Bei der sofortigen Bestimmung mit Hämophiliemangelplasma I (Abb.9) entsteht eine flachere Verteilungskurve mit einem stärkeren Anteil im Bereich unter 4o% und einem Gipfel knapp über 4o%. Keine Frau liegt über 6o% und nur zwei Werte liegen im Bereich zwischen 55% und 6o% Faktor VIII.

Bei der Bestimmung mit künstlichem Mangelplasma nach Einfrieren (Abb.1o) liegt der Gipfel bei einer relativ steilen Verteilungskurve etwa bei 45%. Eine Frau liegt mit 63% über der diagnostischen Grenze und 4 Frauen im Bereich zwischen 55% und 6o%. Der Anteil der Werte unter 4o% ist höher als bei der Bestimmung mit dem gleichen Mangelplasma sofort nach der Blutentnahme.

Bei der Bestimmung mit Hämophilieplasma I nach Einfrieren (s. Abb.11) ergibt sich eine auffallend flache Verteilungskurve mit einem starken Anteil unter 4o%. Der Gipfel liegt bei 41%. Zwei Frauen haben allerdings Werte über 6o% (61%, 62%); drei Frauen liegen im Bereich zwischen 55% und 6o%.

Bei der Bestimmung mit Hämophilieplasma II nach Einfrieren (s.Abb.12) ergibt sich auch eine relativ flache Verteilung mit Gipfel zwischen 4o% und 45%. Zwei Frauen haben Werte über 6o% (62%, 63%); vier Werte liegen im Bereich zwischen 55% und 6o%.

Das beste Ergebnis lieferte demnach die Bestimmung mit Hämophilieplasma I (Faktor VIII $<$ 1%) sofort nach der Blutentnahme. Hier lag kein Wert über 6o%, es konnten alle sicheren Konduktorinnen im fertilen Alter als solche erkannt werden. Auch lagen hier nur zwei Werte über 55%, also nahe an der diagnostischen Grenze. Im Vergleich zu den anderen Bestimmungen konnten mit diesem Mangelplasma auffallend viele Werte im niedrigen Bereich unter 4o% und sogar unter 2o% festgestellt werden. Als weniger gut in diesen Beziehungen erwies sich das Hämophiliemangelplasma II mit einem Faktor VIII-Gehalt von 1-2%. Auch das künstliche Mangelplasma brachte besonders im niedrigen Bereich keine so guten Ergebnisse. Auf die Einflüsse des Einfrierens und Lagerns bei -4o°C soll im nächsten Kapitel eingegangen

werden. Man muß jedoch generell bei dem Vergleich der Ergebnisse der Bestimmungen mit den verschiedenen Mangelplasmen beachten, daß die beschriebenen Unterschiede minimal sind, denn die mittlere Standardabweichung der 5 Bestimmungen untereinander bei jeder Blutprobe einer sicheren Konduktorin betrug nur 5,6 %. Die diagnostische Sicherheit der 5 Vergleichsbestimmungen lag bei 95,4 % - 1oo%, also in einem Bereich, dessen maximale Unsicherheit von etwa 5% unter den hier anzuwendenden biologischen Gesichtspunkten vernachlässigt werden kann.

4.2.9. Einfluß des Einfrierens der Konduktorinnenplasmen bei -4o°C

Jedes Konduktorinnenplasma wurde einmal direkt nach der Blutentnahme mit künstlichem und Hämophiliemangelplasma I auf seinen Faktor VIII-Gehalt untersucht. Gleichzeitig wurde ein Teil eingefroren und nach maximal einem halben Jahr zusammen mit anderen Konduktorinnenplasmen mit den gleichen Reagenzien untersucht. Beim Vergleich der Ergebnisse muß beachtet werden, daß neben dem Faktor des Einfrierens auch noch ein anderer Gesichtspunkt zu unterschiedlichen Ergebnissen hat führen können: Bei der sofortigen Bestimmung wurden immer nur wenige Konduktorinnenplasmen gleichzeitig bestimmt und mit einem Pool von 5 Normalpersonen als 1oo%-Normalwert verglichen. Die eingefrorenen Plasmen wurden hingegen später gleichzeitig mit jeweils ca. 4o anderen untersucht und mit dem gleichen Pool von 1o Normalpersonen als 1oo%-Normalwert verglichen.

Aus Tabelle 23 können die Mittelwerte von 78 Konduktorinnen mit Werten unter 6o% wieder entnommen werden. Mit künstlichem Mangelplasma ergibt sich bei sofortiger Bestimmung 46,37 % gegenüber 43,33 % nach Einfrieren der Testplasmen. Bei der fast identischen Standardabweichung von 1o,44 und 1o,o1 ist diese Differenz nicht signifikant. Auch mit Hämophiliemangelplasma I ergibt sich mit 39,21 % zu 4o,42 % bei Standardabweichungen von 12,o8 und 12,46 kein signifikanter Unterschied.

Einmal liegen die Werte nach Einfrieren also höher und einmal niedriger als uneingefroren.

Anders ist das Bild bei den Frauen mit Werten über 6o% (s.Tab. 24): hier liegen mit beiden Mangelplasmen die Werte nach Einfrieren um etwa 2,5 % höher als bei sofortiger Bestimmung - eine Differenz, die bei den höheren Standardabweichungen von rund 14,5 % keinerlei Signifikanz ergibt.

Nun soll auch hier geprüft werden, ob sich beim graphischen Vergleich der Bestimmungen sofort nach Blutentnahme und nach Einfrieren eine einheitliche Tendenz ergibt (s.Abb.18 und 19). Die Graphik für das künstliche Mangelplasma zeigt die Tendenz, die sich schon bei den oben dargestellten Berechnungen abzeichnete: Ein eindeutiger Unterschied vor und nach Einfrieren des Testplasmas ist nicht festzustellen. Im Bereich unter 6o% kann man geringfügig höhere Werte auf der Seite der sofortigen Bestimmung feststellen und im Bereich über 6o% ein leichtes Übergewicht auf Seiten der Bestimmung nach Einfrieren der Testplasmen.

Vergleicht man in Abbildung 19 die Ergebnisse mit Hämophilie A-Mangelplasma I vor und nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas, so läßt sich weder im niedrigen Bereich noch im Bereich über 6o% ein Unterschied feststellen. Die Verteilung auf beiden Seiten der 45^{o}-Achse ist hier in etwa gleichmäßig, was auch aus den entsprechenden Berechnungen hervorgeht.

Zusammenfassend läßt sich über den Einfluß des Einfrierens bei $-4o^{o}C$ bis zu maximal ½ Jahr auf Testplasmen von sicheren, wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen sagen: Es konnten bei den untersuchten 121 Frauen keine eindeutigen Steigerungen oder, was man eher erwarten könnte, Verminderungen der Faktor VIII-Aktivität der Testplasmen festgestellt werden. Voraussetzung dafür war allerdings, daß die zur Bestimmung des 1oo%-Wertes notwendigen "Normalplasmen" ebenfalls eingefroren wurden.

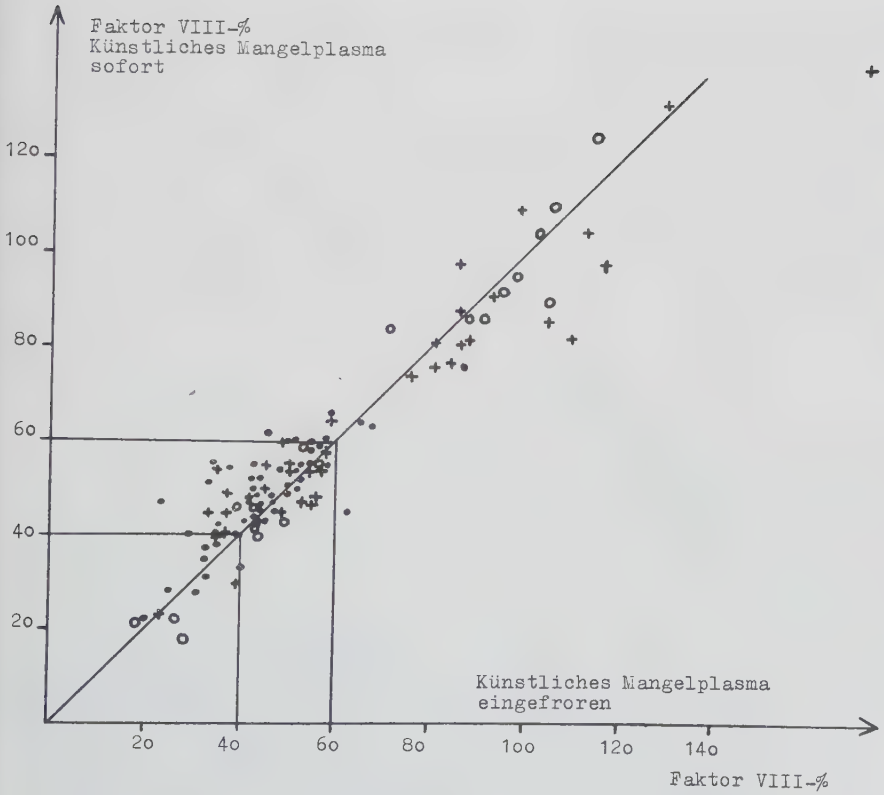


Abb.18: Vergleich der Faktor VIII-Bestimmungen mit künstlichem Mangelplasma sofort nach der Blutentnahme und nach Einfrieren der Testplasmen

• = sichere Konduktorinnen
o = wahrscheinliche Konduktorinnen
+ = mögliche Konduktorinnen

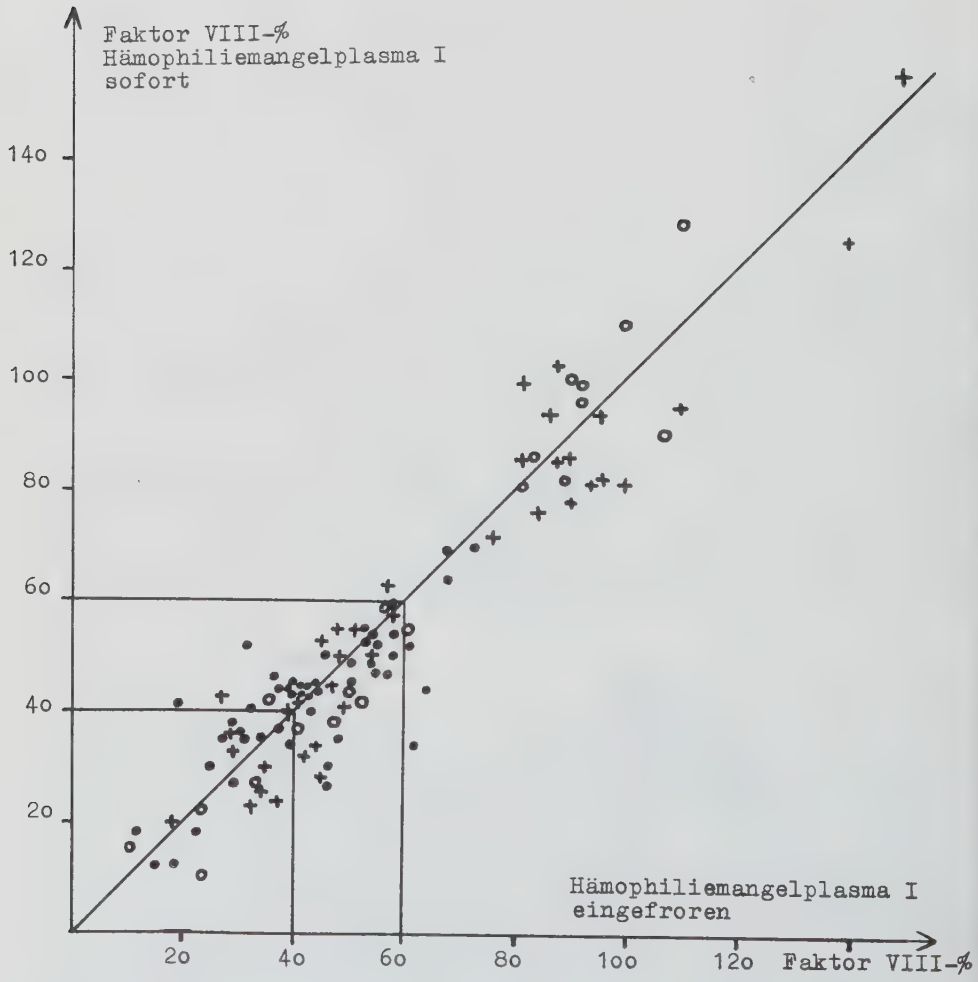


Abb.19: Vergleich der Faktor VIII-Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I sofort nach der Blutentnahme und nach Einfrieren der Testplasmen

• = sichere Konduktorinnen
o = wahrscheinliche Konduktorinnen
+ = mögliche Konduktorinnen

Betrachtet man nun noch für das künstliche Mangelplasma die Verteilung in Abbildung 8 und 1o, so ergibt sich auch dort kein erheblicher Unterschied vor und nach dem Einfrieren der Konduktorinnenplasmen. Es fiel nur auf, daß im Bereich über 55% bei sofortiger Bestimmung 8 Werte lagen, nach Einfrieren aber nur noch 5 Werte, auch hier wieder unter Weglassen der Frauen in der Menopause. Auch beim Vergleich der beiden Bestimmungsserien sofort nach der Blutentnahme und nach Einfrieren der Konduktorinnenplasmen mit Hämophiliemangelplasma I in Abbildung 9 und 11 zeigen sich fast identische Verteilungen. Hier ist die diagnostische Sicherheit bei sofortiger Bestimmung der Blutproben mit 1oo% besser als nach Einfrieren, wo zwei von 52 sicheren Konduktorinnen mit 61% und 62% über der diagnostischen Grenze lagen. Bei der auch von DAHLMANN (1967) mit 5% der Norm angegebenen Fehlerbreite der benutzten Einstufenmethode muß dieser Unterschied in der diagnostischen Sicherheit als zufällig angesehen werden.

4.2.1o. Diagnostische Aussagekraft

Es muß nun zusammenfassend geprüft werden, mit welcher diagnostischen Sicherheit die Konduktorinneneigenschaft einer Frau nachgewiesen werden konnte. Um in dieser Beziehung eine eindeutige Aussage machen zu können, muß zunächst entschieden werden, welche der 5 durchgeführten Faktor VIII-Bestimmungen als Beurteilungsgrundlage herangezogen werden soll. Diese Beurteilungsgrundlage soll dann auch zur Beurteilung der wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen und zum Vergleich der Faktor VIII-Werte mit anderen Gerinnungsuntersuchungen dienen.

Es wäre naheliegend, als Grundlage für eine Aussage über die diagnostische Sicherheit die Ergebnisse des Tests mit demjenigen Mangelplasma zu nehmen, mit dem die meisten Konduktorinnen als solche erkannt wurden und der bei den Frauen im Bereich unter 6o% Faktor VIII die niedrigsten Werte ergab. Das war die

Bestimmung mit Hämophiliemangelplasma I sofort nach der Blutentnahme, wie der Vergleich der Mangelplasmen zeigte, wenn auch die Unterschiede zu den Ergebnissen mit den anderen Bestimmungen minimal sind.

Andererseits könnte man auch die Mittelwerte aus allen 5 Bestimmungen des Faktors VIII heranziehen, um eventuelle, wenn auch kleine Fehler innerhalb der einzelnen Bestimmungsserien möglichst unbedeutend zu halten. Die Mittelwerte aus den 5 durchgeführten Bestimmungen bei jeder sicheren Konduktorin sind Tabelle 12 zu entnehmen. Die Verteilung ist in Abbildung 13 mit der zugehörigen Tabelle 2o wiedergegeben und es wurde bereits besprochen, daß ohne Berücksichtigung der Frauen in der Menopause alle sicheren Konduktorinnen auf diese Weise mit Werten unter 6o% als solche erkannt werden konnten. Die Standardabweichung zwischen den 5 Bestimmungen lag im Durchschnitt bei 5,6 %, also nur geringfügig über dem Ergebnis von DAHLMANN (1967) von 5%, der jeweils die gleichen Reagenzien nahm. Man könnte sich vorstellen, daß die Mittelwerte aus den 5 Faktor VIII-Bestimmungen ein besserer Parameter für den tatsächlichen Faktor VIII-Gehalt der untersuchten Testplasmen wären als nur eine einzige Bestimmung.

Gegen eine solche Verwendung der Mittelwerte aus den 5 Bestimmungen sprechen die Ergebnisse aus dem Vergleich der 5 verschiedenen Bestimmungen. Dabei stellte sich wie beschrieben heraus, daß in dem für die angestellten Untersuchungen wichtigen Faktor VIII-Bereich unter 6o% Hämophiliemangelplasma I die besten Ergebnisse lieferte. Sie lagen im Vergleich zum künstlichen Mangelplasma sogar signifikant niedriger (s.Abb. 14 und 15) und ergaben auch niedrigere Werte gegenüber Hämophiliemangelplasma II (s.Abb.16). Zwischen der Bestimmung mit Hämophiliemangelplasma I sofort nach Blutentnahme und nach Einfrieren der Konduktorinnenplasmen ließ sich dagegen weder rechnerisch noch graphisch (s.Abb.19) ein nennenswerter Unterschied feststellen. Bildet man aus diesen beiden Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I den Mittelwert bei jeder

der 51 mit beiden Bestimmungen untersuchten sicheren Konduktorinnen, so ist die durchschnittliche Abweichung von diesem Mittelwert ± 3,15 %. Dieser Wert liegt erheblich unter der durchschnittlichen Standardabweichung der Mittelwerte aus allen 5 Bestimmungen, die 5,6 % beträgt.

Auf Grund dieser Befunde und Überlegungen wird im folgenden der Mittelwert aus beiden Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I als Bewertungsgrundlage für die diagnostische Aussagekraft der Untersuchungen bei sicheren Konduktorinnen herangezogen werden. Auch zur Differenzierung der wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen und zum Vergleich der Faktor VIII-Werte mit anderen Gerinnungsuntersuchungen soll von diesem Mittelwert ausgegangen werden, wobei allerdings die anderen drei Bestimmungen nicht völlig unberücksichtigt bleiben sollen, weil letzten Endes die Unterschiede der Ergebnisse aus allen 5 Bestimmungen nur geringfügig sind. Daher werden in allen Fällen, wo aus technischen Gründen keine Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I vorliegen, die Ergebnisse aus den Bestimmungen mit künstlichem Mangelplasma verwandt.

In Abbildung 2o sind entsprechend Abbildung 8-13 die Ergebnisse der Mittelwerte aus den beiden Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I für alle 57 sicheren Konduktorinnen dargestellt. Da bei Nr.139 und 145-147 (s.Tab.12) aus den dargelegten Gründen nur die Ergebnisse der sofortigen Bestimmungen mit künstlichem Mangelplasma vorlagen, wurden dort diese berücksichtigt.

Zunächst sollen die 9 sicheren Konduktorinnen in der Menopause betrachtet werden, bei denen sofort auffällt, daß drei von ihnen mit Werten von 66%, 68% und 71% die diagnostische Grenze von 6o% deutlich überschreiten. Ihr Alter betrug 54, 55 und 62 Jahre. Von den 6 übrigen Frauen in der Menopause liegen 4 im Bereich zwischen 41% und 54%, überschreiten also den errechneten Mittelwert der Frauen im fertilen Alter von 41%. Zwei Frauen in der Menopause hatten Werte von 15% und 31% bei einem Alter von 53 bzw. 6o Jahren (Nr.1o7 und Nr.122 in Tab.12). Of-

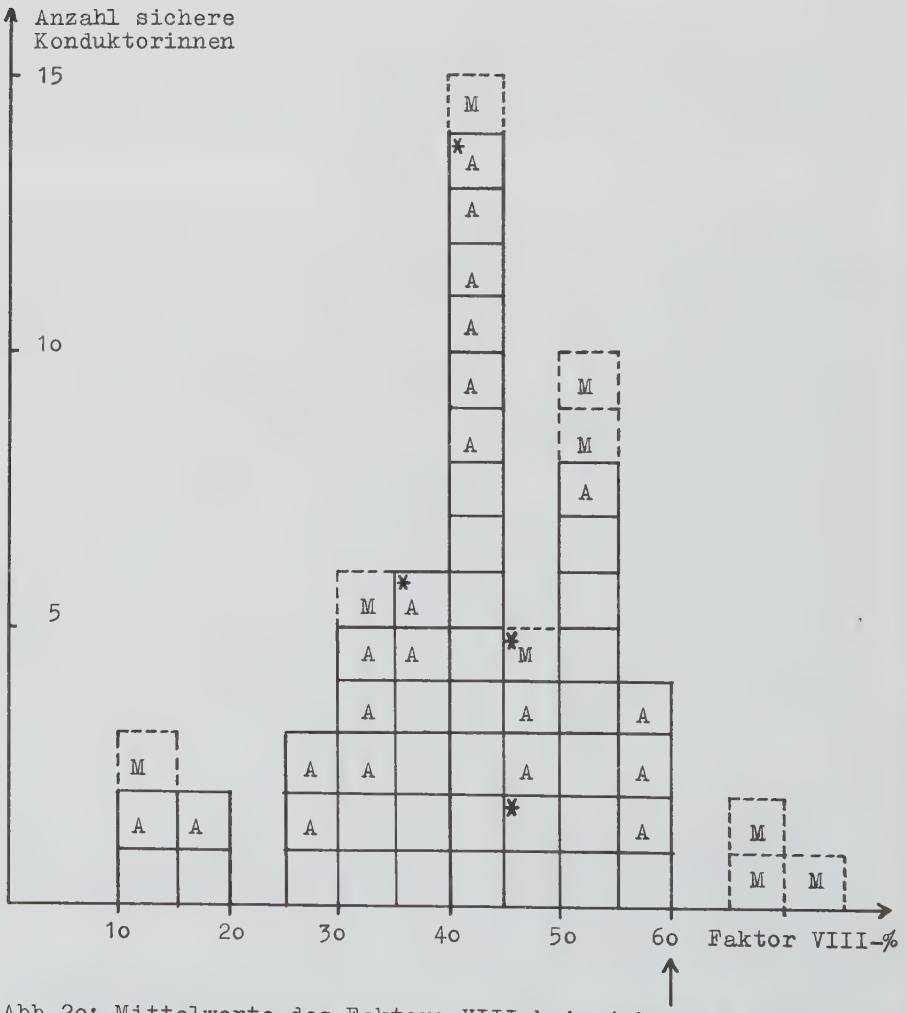


Abb.20: Mittelwerte des Faktors VIII bei sicheren Konduktorinnen aus zwei Bestimmungen mit Hämophilie A-Mangelplasma I sofort nach der Blutentnahme und nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -40°C

A = Antikonzeptiva
M = Menopause
* = Ergebnis mit künstlichem Mangelplasma

fenbar haben also nicht alle sicheren Konduktorinnen in der Menopause annähernd normale Faktor VIII-Werte. Man muß vielmehr davon ausgehen, daß der festgestellte signifikant höhere Mittelwert bei den untersuchten Frauen in der Menopause individuell verschieden groß ist. Dies mag auf hormonellen Unterschieden beruhen. Ebenso könnte man sich vorstellen, daß in der Menopause der Faktor VIII-Gehalt nur um einen bestimmten Prozentsatz des vorher vorhandenen Faktor VIII-Spiegels erhöht wird. Doch das soll später diskutiert werden.

Die 48 sicheren Konduktorinnen im fertilen Alter, bei denen man auf Grund der bisherigen Ergebnisse offenbar keine Beeinflussung des Faktor VIII-Spiegels durch Antikonzeptiva zu berücksichtigen braucht, hatten, wie Abbildung 2o zeigt, alle einen Faktor VIII-Spiegel unter 6o%. Ihre Konduktorinneneigenschaft konnte also mit 1oo %iger Sicherheit nachgewiesen werden. Es ergibt sich in etwa eine Normalverteilung um den errechneten Mittelwert von 41%. Ob man die 4 Werte zwischen 1o% und 2o% als kleinen Nebengipfel ansehen muß, mag zur Diskussion gestellt werden. Immerhin hatte VELTKAMP (1965 a) einen solchen zweiten Gipfel zu erkennen geglaubt. Bei der mittleren Abweichung der zugrunde gelegten Untersuchungen von 3,15 %, bedürfen die Werte über 57% einer kritischen Betrachtung, da diese im Rahmen der gegebenen Toleranzbreite auch die 6o%-Grenze hätten überschreiten können. Über 55% liegen in Abbildung 2o vier sichere Konduktorinnen: Nr.125 mit 56%, Nr.1o5 mit 56,5 %, Nr.48 mit 57% und Nr.45 mit 58,5 %. Nur die beiden letzten Werte liegen nicht sicher unter 6o%. Bei Nr.45 liegen auch die mit den anderen Mangelplasmen bestimmten Werte mit 6o%, 58% und 59% nur knapp unter der diagnostischen Grenze. Bei Nr.48 lauten die anderen Werte 59% und 57%, während die Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I und II nach Einfrieren des Testplasmas abnorm hohe Werte abgaben, die nicht verwertet werden können. Ein Grund für diese Abweichungen muß in irgendeinem technischen Fehler gesucht werden. Sicherlich wäre bei diesen beiden Frauen eine erneute Blutuntersuchung angebracht, die aber leider nicht möglich war. Bei drei anderen

sicheren Konduktorinnen wurden solche Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt, da sich bei ihnen bei der ersten Untersuchung normale Werte ergeben hatten. Es handelte sich einmal um die Nr.15, eine Mutter von zwei Söhnen mit schwerer Hämophilie. Bei der ersten Untersuchung ergab sich aus den Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I ein Wert von 101 %, eine Kontrolle im selben Jahr ergab 67% und eine erneute Kontrolle knapp 1½ Jahre später ergab 52%. Anamnestisch ließ sich kein Grund für diese voneinander abweichenden Befunde ermitteln. Es besteht die Möglichkeit, daß sie sich entweder allmählich an die Blutabnahmen gewöhnte und sich darüber weniger aufregte, oder daß sie bei den ersten beiden Blutabnahmen irgendeine unbekannte Erkrankung hatte, die zu der Faktor VIII-Steigerung geführt haben mag. Ähnlich ungeklärt bleibt die Ursache für die erhöhten Faktor VIII-Werte bei der mit Nr.17 gekennzeichneten Frau, deren Faktor VIII-Gehalt zunächst 92% und ein Jahr später 66% betrug. Allerdings befand sich diese Frau bei beiden Untersuchungen mit 54 und 55 Jahren in der Menopause. Ein mit Nr.54 bezeichnetes 16-jähriges Mädchen, Tochter eines Patienten mit schwerer Hämophilie A, kollabierte bei der ersten Blutentnahme. Es ergab sich ein Faktor VIII-Gehalt von 69,5 %. Bei einer zweiten Blutuntersuchung mit 17 Jahren kollabierte sie nicht und der Faktor VIII-Gehalt betrug 56,5 %. Bei einer dritten Untersuchung mit 18 Jahren war ebenfalls keine feststellbare Beeinflussung des Faktor VIII-Spiegels gegeben, der ermittelte Wert lag diesmal bei 54%, womit sie eindeutig als sichere Konduktorin erkannt werden konnte.

Letzten Endes konnten also unter Ausklammerung der Frauen in der Menopause alle sicheren Konduktorinnen mit Faktor VIII-Werten unter 60 % diagnostiziert werden.

4.3. Einstufen-Bestimmungen des Faktors VIII bei 23 wahrscheinlichen Konduktorinnen

Die Ergebnisse aller ermittelten Daten bei wahrscheinlichen Konduktorinnen sind in Tabelle 13 dargestellt. Untersucht wurden 23 wahrscheinliche Konduktorinnen, von denen 6 Frauen Antikonzeptiva nahmen,und eine Frau mit 57 Jahren in der Menopause war. Das Alter der übrigen Frauen lag zwischen 23 und 47 Jahren.

Für jede der 5 durchgeführten Bestimmungen wurde eine graphische Darstellung der Ergebnisse angefertigt, wie bereits bei den sicheren Konduktorinnen besprochen. Je eine weitere Darstellung gibt die Mittelwerte aus den 5 Bestimmungen und die Mittelwerte aus den zwei Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I wieder (Abb.21-27). Der Vergleich der Mangelplasmen wurde schon im vorigen Kapitel besprochen, wobei die Werte der wahrscheinlichen Konduktorinnen dort schon in den Berechnungen und Graphiken mit berücksichtigt wurden. Im folgenden sollen auch hier die Mittelwerte aus den beiden Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I maßgeblich sein.

Wie sich aus allen Abbildungen ablesen läßt, entstehen zwei Gruppen von wahrscheinlichen Konduktorinnen: Eine Gruppe von 12 Frauen mit Werten unter 6o%, die als sichere Konduktorinnen anzusehen sind. Bei ihnen liegt der Mittelwert aus den Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I bei 38,9 %. Dies entspricht dem Mittelwert von 41,13 % bei 44 sicheren Konduktorinnen. Auch in der Streubreite von 12,5 % - 5o % entspricht Abbildung 23 den in Abbildung 2o dargestellten Werten bei sicheren Konduktorinnen. Die zweite Gruppe von 9 Frauen hat Werte zwischen 81 % und 124 % mit einem Mittel von 95,9 %. Dies entspricht der Verteilung bei gesunden Frauen, die wie bereits beschrieben, etwa 5 - 1o% niedrigere mittlere Normalwerte als Männer haben, also Werte zwischen 9o% und 95%. Eine Frau in der Menopause hatte einen Faktor VIII-Gehalt des Blutes von 11o %, sie wurde bei den Berechnungen jedoch nicht berücksichtigt.

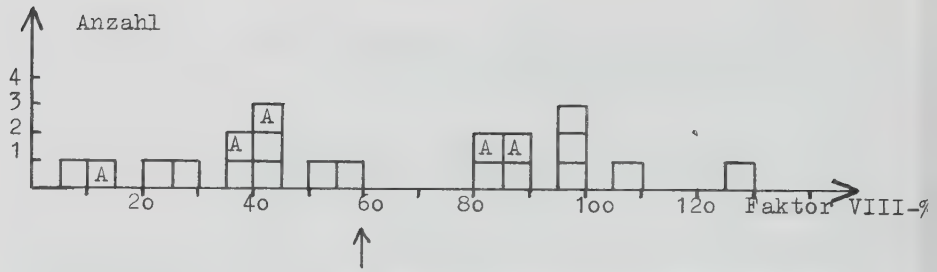


Abb.21: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen; bestimmt mit Hämophilie A-Mangelplasma I sofort nach der Blutentnahme. "A" = Antikonzeptiva

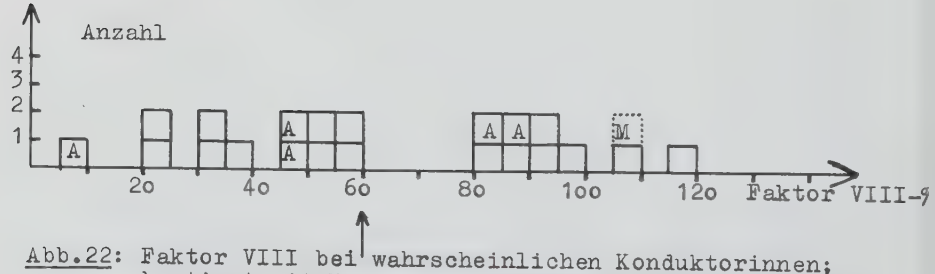


Abb.22: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen; bestimmt mit Hämophilie A-Mangelplasma I nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C.
A = Antikonzeptiva, M = Menopause

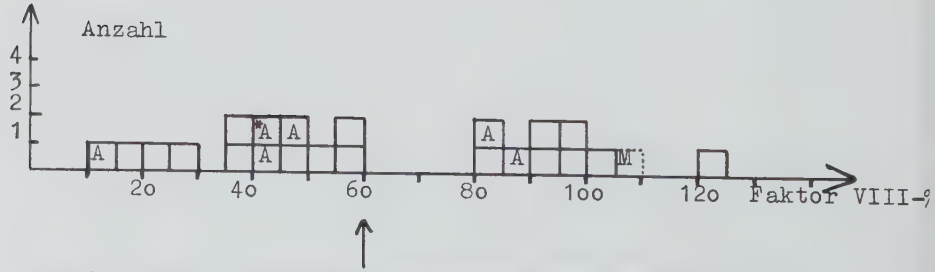


Abb.23: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen. Mittelwerte aus den 2 Bestimmungen mit Hämophilie A-Mangelplasma I (s.Abb.21, 22).
A = Antikonzeptiva, M = Menopause
* = Bestimmung mit künstlichem Mangelplasma

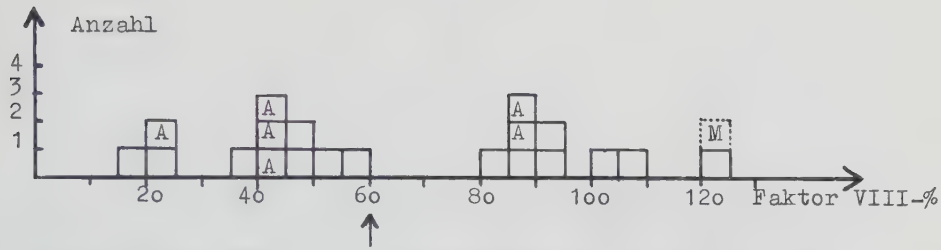


Abb.24: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen; bestimmt mit künstlichem Mangelplasma sofort nach der Blutentnahme.
A = Antikonzeptiva, M = Menopause

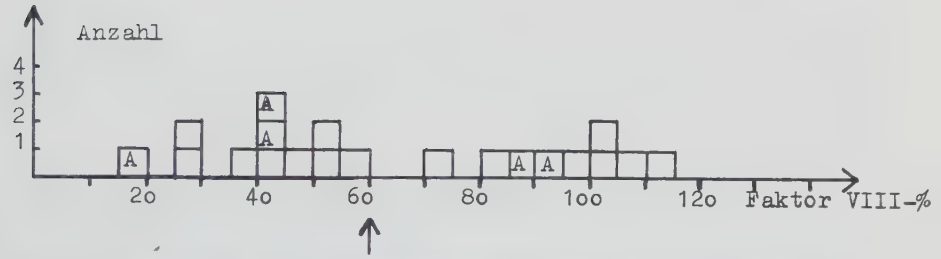


Abb.25: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen; bestimmt mit künstlichem Mangelplasma nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C.
A = Antikonzeptiva, M = Menopause

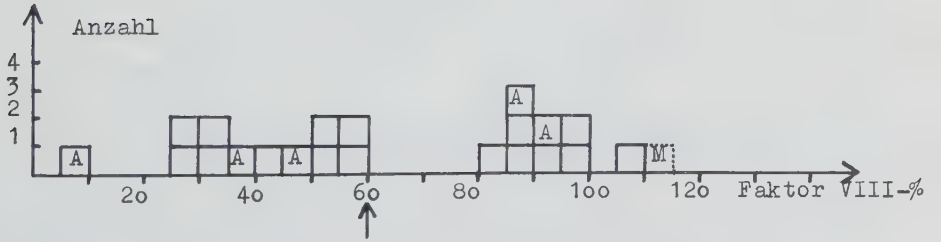


Abb.26: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen; bestimmt mit Hämophilie A-Mangelplasma II nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C.
A = Antikonzeptiva, M = Menopause

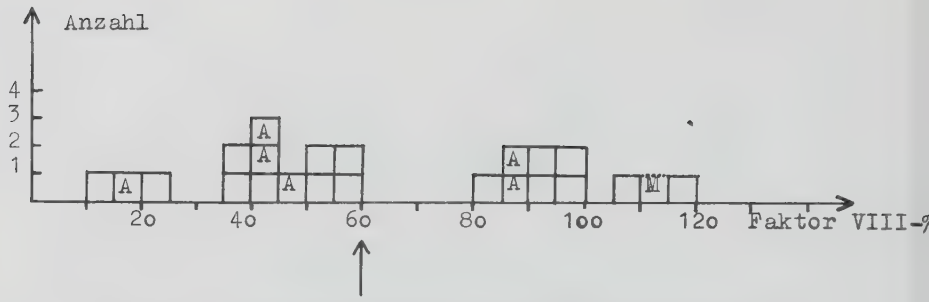


Abb.27: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen. Mittelwerte aus den durchgeführten 5 Einzelbestimmungen (s.Abb.21-26).
A = Antikonzeptiva, M = Menopause

Zwischen Frauen im fertilen Alter mit und ohne Antikonzeptiva läßt sich auch hier kein Unterschied beim Vergleich des Faktor VIII-Gehalts feststellen.

Es fällt auf, daß kein Wert im Bereich zwischen 6o% und 8o% liegt. Dies stimmt einerseits mit den Beobachtungen bei sicheren Konduktorinnen überein, bei denen kein Wert über 6o% lag, und andererseits mit den im Kapitel über Normalwerte erwähnten Untersuchungen von Normalpersonen, bei denen nur vereinzelt Werte unter 8o% gefunden wurden.

Man muß aus diesen Beobachtungen den Schluß ziehen, daß etwa die Hälfte der wahrscheinlichen Konduktorinnen vom Faktor VIII-Gehalt ihres Plasmas her als Normalpersonen anzusehen sind und daß sich die andere Hälfte nicht von den nach genetischer Definition sicheren Konduktorinnen unterscheidet. Doch soll das in seinen Konsequenzen später diskutiert werden.

4.4. Einstufen-Bestimmungen des Faktors VIII bei 42 möglichen Konduktorinnen

Die Ergebnisse aus allen ermittelten Daten bei den möglichen Konduktorinnen sind in Tabelle 14 dargestellt. Es wurden 42

mögliche Konduktorinnen untersucht, von denen 6 Frauen Antikonzeptiva nahmen. Das Alter lag zwischen 4 und 41 Jahren.

Bei allen Probandinnen wurden die erwähnten 5 Einphasenbestimmungen des Faktors VIII durchgeführt. Für jede Bestimmung und für die Mittelwerte aus allen 5 sowie aus den beiden Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I wurde eine graphische Darstellung angefertigt entsprechend den Abbildungen für die sicheren und wahrscheinlichen Konduktorinnen (s.Abb.28-34). Die ermittelten Faktor VIII-Werte wurden bereits beim Vergleich der Mangelplasmen im Kapitel über die sicheren Konduktorinnen berücksichtigt. Ein Vergleich der Abbildungen 28-34 mag die dort gefundenen Ergebnisse ergänzen und bekräftigen. Im folgenden wird als Bewertungsgrundlage wieder der jeweilige Mittelwert aus den beiden Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I gewählt, wie es bereits besprochen wurde.

Ebenso wie bei den wahrscheinlichen Konduktorinnen zeigt sich auch hier das Bild von zwei Gruppen: Eine Gruppe im Normbereich um 9o% und eine größere Gruppe im Bereich der sicheren Konduktorinnen unter 6o%. Bei den 24 möglichen Konduktorinnen mit Werten unter 6o% ergab sich aus den zwei Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I ein durchschnittlicher Mittelwert von 41,78 %. Dies korreliert eng mit dem entsprechenden Wert bei 44 sicheren Konduktorinnen von 41,16 % und bei 13 wahrscheinlichen Konduktorinnen von 38,9 %. Somit können diese 24 möglichen Konduktorinnen als sichere Überträgerinnen der Hämophilie A angesehen werden.

Für drei mögliche Konduktorinnen hatten sich zunächst bei den beiden Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I Faktor VIII-Werte von 6o,5 %, 6o,5 % und 61 % ergeben (s.Abb.3o). Bei den Bestimmungen mit künstlichem Mangelplasma und mit Hämophiliemangelplasma II lagen die Faktor VIII-Werte jedoch deutlich unter 6o%, so daß sich auch jeweils ein Gesamtmittelwert unter 6o% ergab. Insofern konnten diese drei möglichen Konduktorinnen der Gruppe mit Faktor VIII-Werten unter 6o% zugeordnet

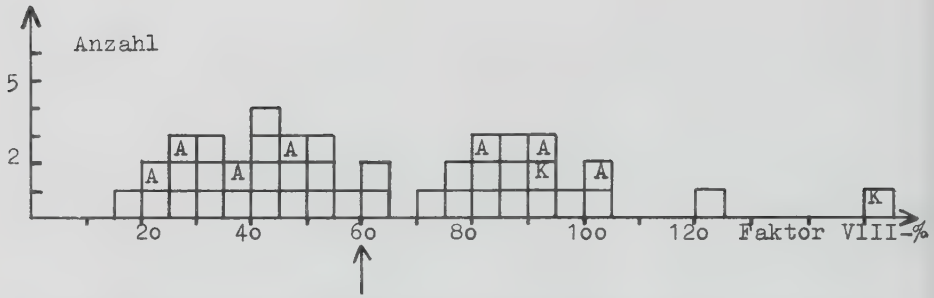


Abb.28: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen; bestimmt mit Hämophilie A-Mangelplasma I sofort nach der Blutentnahme
A = Antikonzeptiva, K = Kollaps

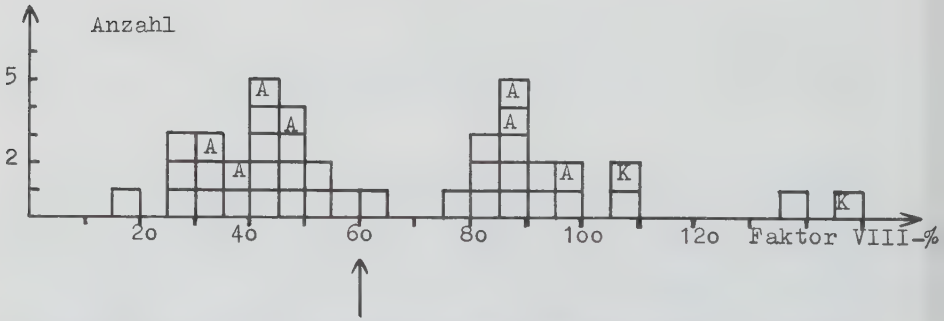


Abb.29: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen; bestimmt mit Hämophilie A-Mangelplasma I nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -40° C.
A = Antikonzeptiva, K = Kollaps

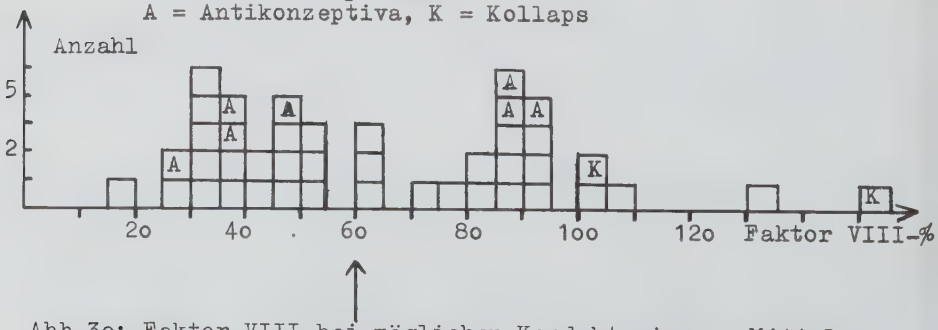


Abb.30: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen. Mittelwerte aus den 2 Bestimmungen mit Hämophilie A-Mangelplasma I (s.Abb.28,29).
A = Antikonzeptiva, K = Kollaps

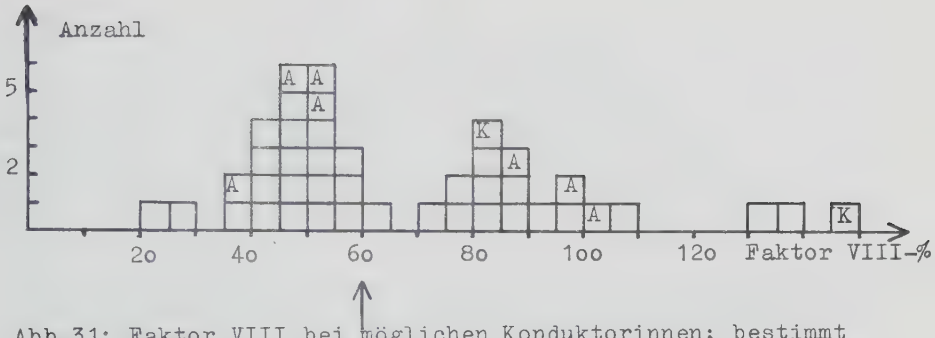


Abb.31: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen; bestimmt mit künstlichem Mangelplasma sofort nach der Blutentnahme. A = Antikonzeptiva, K = Kollaps

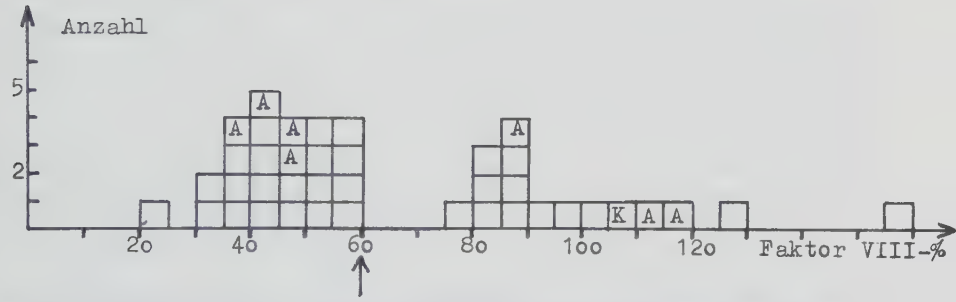


Abb.32: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen; bestimmt mit künstlichem Mangelplasma nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C. A = Antikonzeptiva, K = Kollaps

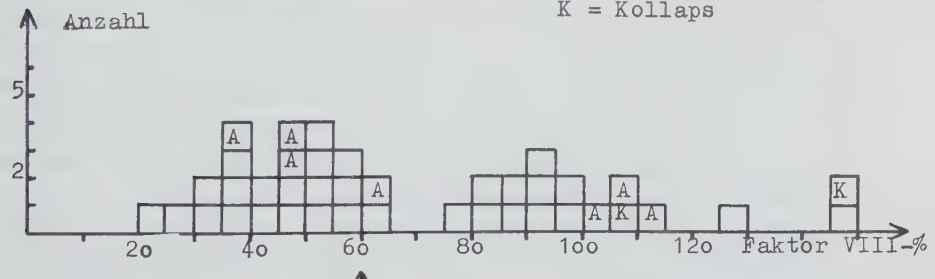


Abb.33: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen; bestimmt mit Hämophilie A-Mangelplasma II nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C.
A = Antikonzeptiva, K = Kollaps

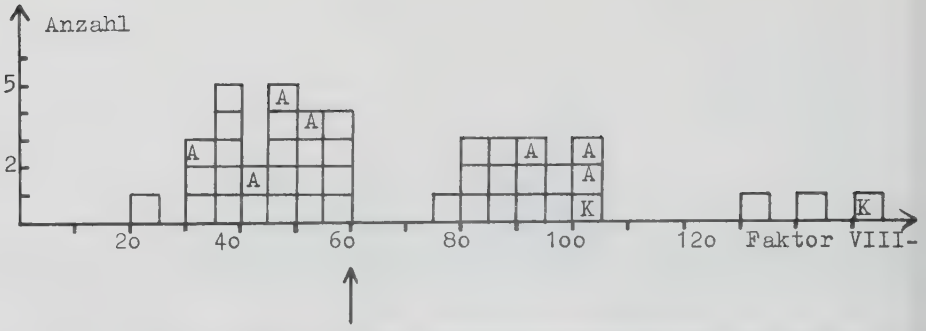


Abb.34: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen. Mittelwerte aus den durchgeführten 5 Einstufenbestimmungen (s.Abb.28-33)
A = Antikonzeptiva, K = Kollaps

werden. Es fällt auf, daß alle drei genannten Mädchen im Alter von 6-14 Jahren waren, wodurch die Vermutung nahe liegt, daß die erwähnten Schwierigkeiten auf das niedrige Alter der Probandinnen zurückzuführen sind.

Von der kleineren Gruppe von 18 möglichen Konduktorinnen, die im Normbereich liegen, können nur 16 Werte berücksichtigt werden. Die mit Nr.22 und Nr.46 bezeichneten Frauen kollabierten bei der Blutentnahme, so daß ihre Faktor VIII-Werte nicht repräsentativ waren. Sie betrugen 1o2,5 % und 152,5% mit Hämophiliemangelplasma I. Über die erste Frau soll später noch ausführlich gesprochen werden, da sie bei einer Kontrolluntersuchung schwanger war und ihre Faktor VIII-Werte daher in dem entsprechenden Kapitel referiert werden sollen. Das Ergebnis der Frau Nr.46 lag mit 152,5 % weit über den übrigen Werten, wie Abbildung 3o zeigt. Dieser Befund entspricht den im Kapitel über die Einflüsse auf den Faktor VIII beschriebenen Beobachtungen anderer Untersucher. Bildet man nun bei den restlichen 16 möglichen Konduktorinnen mit Normalwerten das Mittel, so ergibt sich ein Wert von 92,5 %. Dies entspricht dem in der Literatur angegebenen mittleren Normalwert bei Frauen von 9o-95% und dem bei der entsprechenden Gruppe von 9 wahrscheinlichen Konduktorinnen gefundenen Wert von 95,9 %. Wie Abbildung

3o zeigt, liegen zwei Ergebnisse im Bereich zwischen 7o% und 8o%, der nicht sicher als normal bezeichnet werden kann, wie bereits besprochen wurde. Der eine fragliche Wert beträgt 74% bei dem mit Nr.12 bezeichneten Kind. Hier liegen die Werte der drei anderen Bestimmungen jedoch bei 81%, 84% und 86%, so daß man das Ergebnis insgesamt als "normal" bezeichnen kann, da im hohen Bereich kein qualitativer Unterschied zwischen den 5 Bestimmungen festgestellt wurde. Der andere fragliche Wert beträgt bei dem mit Nr.75 bezeichneten Mädchen genau 8o%, und die Ergebnisse der drei anderen Bestimmungen liegen auch hier alle über 8o%.

Bemerkenswert ist auch der Wert von 132,5 % bei der mit Nr.18 bezeichneten Frau. Er liegt deutlich höher als die übrigen Ergebnisse, die, wie Abbildung 3o zeigt, alle unter 11o% liegen. In diesem Fall zeigen aber auch die übrigen drei Bestimmungen das gleiche Ergebnis, so daß der Wert als gesichert angesehen werden kann. Ein eindeutiger Grund für die Abweichung kann nicht angegeben werden.

Zusammenfassend kann auch hier wie bei den wahrscheinlichen Konduktorinnen gesagt werden, daß ein Teil der möglichen Konduktorinnen als völlig gesund erkannt wurde, und daß ein anderer Teil entsprechende Werte wie die genetisch sicheren Konduktorinnen hat. Dies entspricht dem genetischen Postulat.Beide Gruppen konnten mit den angewandten Methoden eindeutig voneinander getrennt werden. Schwierig war die Differenzierung nur bei 3 Mädchen im Alter von 6-14 Jahren, bei denen zunächst Faktor VIII-Werte geringfügig über 6o% gemessen wurden.

Auffällig ist die Tatsache, daß 24 der möglichen Konduktorinnen als sichere Konduktorinnen identifiziert werden konnten, während nur 16 von ihnen normale Faktor VIII-Werte hatten. Das entspricht einem Verhältnis von 3:2 oder 6o% : 4o%. Hierbei wurden die beiden Frauen, die bei der Blutentnahme kollabierten, nicht berücksichtigt. Sie hätten das Ergebnis auch nicht sonderlich verändert, da je eine von ihnen wahrschein-

lich der einen und der anderen Gruppe angehörten. Theoretisch ergibt sich für mögliche Konduktorinnen nur eine 5o %ige Wahrscheinlichkeit, tatsächlich eine Konduktorin zu sein, da nur eines der beiden X-Chromosomen der Mutter die Krankheit tragen kann. Bei dem hier untersuchten Kollektiv müßte die Wahrscheinlichkeit eigentlich noch geringer sein, da bei einigen Frauen die Mutter gar nicht als sichere Konduktorin nachgewiesen werden konnte. Entweder war in diesen Fällen nur der Bruder oder Onkel hämophil, oder die Schwester oder Tante waren als sichere oder wahrscheinliche Konduktorinnen bekannt.

Berücksichtigt man nur die möglichen Konduktorinnen, bei denen auf Grund der durchgeführten Gerinnungstests oder der Genetik die Mutter eindeutig als sichere Konduktorin nachgewiesen werden konnte, so ergibt sich ein ähnliches Bild: von 31 möglichen Konduktorinnen haben 18 Werte unter 6o% und 13 zeigen normale Faktor VIII-Werte. Dies entspricht einem Verhältnis von 58% : 42%.

4.5. Synopse der Faktor VIII-Werte bei allen 122 untersuchten Konduktorinnen

4.5.1. Verteilung der Faktor VIII-Werte

Es soll nun ein Überblick über die Verteilung der gefundenen Faktor VIII-Werte bei allen untersuchten Konduktorinnen gewonnen werden: die sicheren Konduktorinnen, die wahrscheinlichen Konduktorinnen und die möglichen Konduktorinnen. Dabei sollen die insgesamt 1o Frauen, die sich in der Menopause befanden und 2 Frauen, die bei der Blutentnahme kollabierten, nicht berücksichtigt werden. Es ergibt sich damit ein Kollektiv von 11o Konduktorinnen, das in Abbildung 35 graphisch dargestellt wird.

Bei Betrachtung der Abbildung 35 fällt auf, daß sich etwa zwei verschiedene Normalverteilungen ergeben, wobei zunächst einmal unberücksichtigt bleiben soll, ob es sich um sichere, wahr-

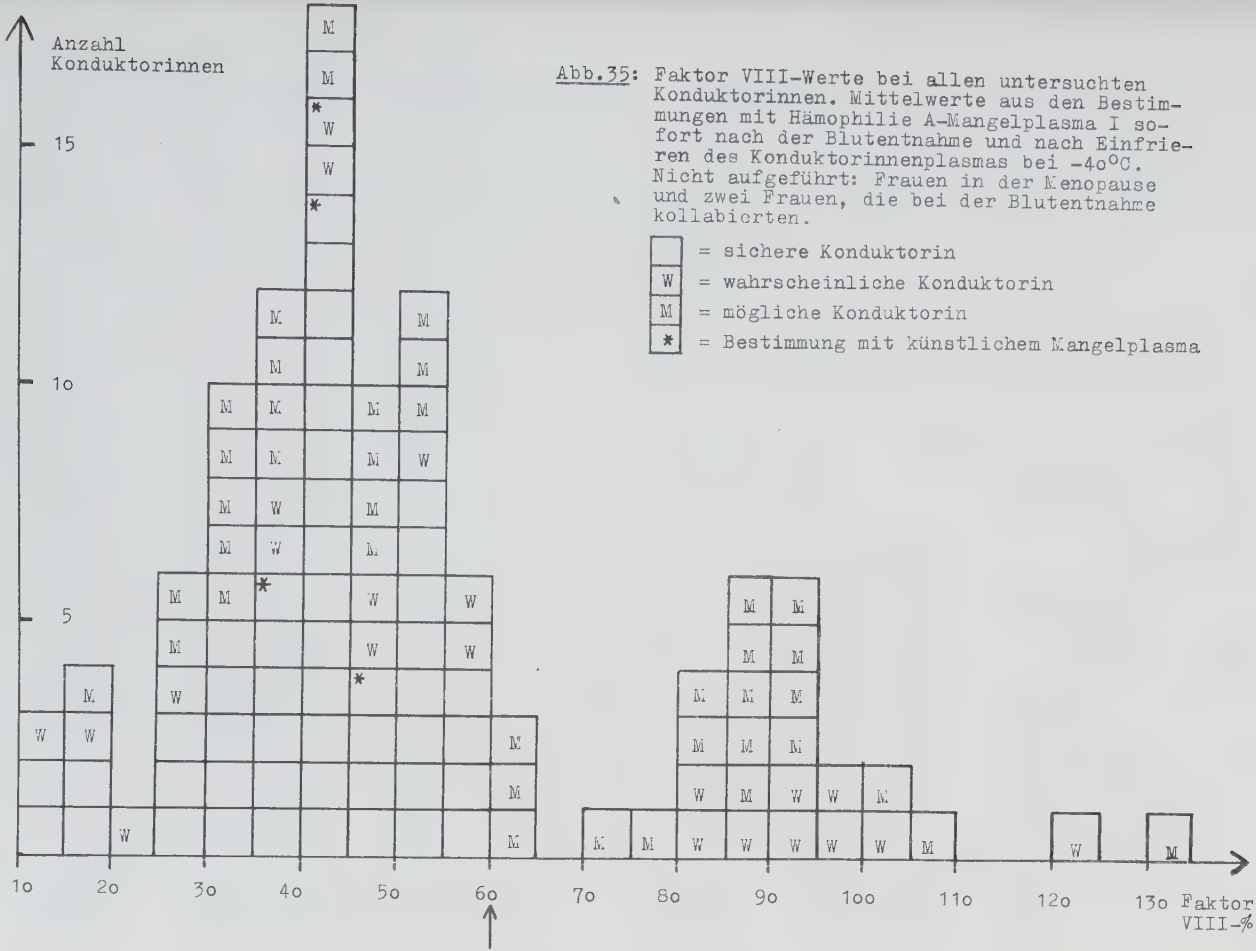


Abb.35: Faktor VIII-Werte bei allen untersuchten Konduktorinnen. Mittelwerte aus den Bestimmungen mit Hämophilie A-Mangelplasma I sofort nach der Blutentnahme und nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -40°C. Nicht aufgeführt: Frauen in der Menopause und zwei Frauen, die bei der Blutentnahme kollabierten.

	= sichere Konduktorin
W	= wahrscheinliche Konduktorin
M	= mögliche Konduktorin
*	= Bestimmung mit künstlichem Mangelplasma

scheinliche oder mögliche Konduktorinnen handelt.

Die 85 Werte der größeren Normalverteilungskurve im niedrigen Faktor VIII-Bereich scharen sich um das gemeinsame Mittel von 4o,9 %, wobei der niedrigste Wert bei 12,5 %, der höchste bei 61% liegt. Ob man die Werte im Bereich unter 25% Faktor VIII-Aktivität als kleinen Nebengipfel ansehen soll, wie es auch VELTKAMP (1965a) tat, oder ob es sich lediglich um einen auf dieser Seite etwas breiteren Fuß der Normalverteilungskurve handelt, mag dahingestellt bleiben. Auf der anderen Seite der Kurve fallen die drei Mädchen aus dem Kreis der möglichen Konduktorinnen auf, deren Faktor VIII-Werte bei Berechnung des zugrunde gelegten Mittels aus den Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I mit 61% knapp über der diagnostischen Grenze von 6o% lagen. Es wurde bereits besprochen, daß sie alle drei mit Hilfe der anderen durchgeführten Bestimmungen als sichere Konduktorinnen eingestuft werden konnten. Zwischen sicheren, wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen zeigt sich im Bereich unter 6o% eine ausgeglichene Verteilung, so daß der Schluß sicher erlaubt ist, die dort aufgeführten wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen zu den sicheren Überträgerinnen der Hämophilie zu rechnen.

Die zweite Normalverteilungskurve schart sich um den errechneten Mittelwert aus den Faktor VIII-Werten der 25 Frauen im Normalbereich von 93,4 %. Der niedrigste Wert beträgt 74%, der höchste 11o% und zwei weitere Werte liegen mit 124% und 133% außerhalb des Bereichs der Normalverteilungskurve. Es wurde bereits besprochen, daß die mögliche Konduktorin mit der Faktor VIII-Aktivität von 74% bei den Bestimmungen mit den anderen Mangelplasmen Werte über 8o% zeigte, so daß sie sicher den Frauen im normalen Faktor VIII-Bereich zugeordnet werden konnte. Die beiden Werte von 124% und 133% legen bei Betrachtung der Kurve die Vermutung nahe, daß es sich hierbei um eine vorübergehende Erhöhung des Faktors VIII gehandelt hat und diese Werte nicht den Normalwerten dieser Frauen entsprechen. Insgesamt kann aus der Verteilung der Faktor VIII-Werte im Normal-

bereich und dem Mittel von 93,4 %, das der von anderen Autoren angegebenen Zahl von 9o-95 % mittlere Faktor VIII-Aktivität bei normalen gesunden Frauen entspricht, der Schluß gezogen werden, daß die betreffenden 25 möglichen und wahrscheinlichen Konduktorinnen keinen der Hämophilie A entsprechenden Gendefekt in ihren somatischen Zellen tragen. Inwieweit bei den wahrscheinlichen Konduktorinnen dieser Gruppe Gendefekte im Bereich der Geschlechtszellen zu vermuten sind, mag der Diskussion am Ende dieser Arbeit überlassen bleiben.

Ein letzter Gesichtspunkt soll bei Betrachtung der Abbildung 35 erwähnt werden: es ist mit der angewandten Methodik nahezu befriedigend gelungen, die pathologischen Werte von den Normalwerten des Faktors VIII zu trennen. Diagnostische Unsicherheiten, wie sie bei Faktor VIII-Werten zwischen 6o-8o % bestehen müssen, wurden nur in Einzelfällen gefunden. Mit Hilfe der Bestimmungen mit anderen Mangelplasmen konnten bei diesen Fällen eine eindeutige Aussage erreicht werden.

4.5.2. Faktor VIII und Lebensalter

Wie beschrieben, gehen die Ansichten der verschiedenen Autoren zur Altersabhängigkeit des Faktors VIII auseinander. Nahezu einig ist man sich nur über einen Anstieg des Faktors VIII nach der Menopause, was auch bei diesen Untersuchungen schon festgestellt wurde.

Um eine Aussage über das Verhalten des Faktors VIII bei Konduktorinnen in Abhängigkeit vom Alter machen zu können, wurde in Abbildung 36 beides zueinander in Beziehung gesetzt: Die Ergebnisse der Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I dienen wieder als Grundlage.

Auf Grund der Gegebenheiten aus der genetischen Definition einer Konduktorin waren die meisten möglichen Konduktorinnen weniger als 2o Jahre alt, während die wahrscheinlichen und sicheren Konduktorinnen zwischen 25 und 45 Jahre alt waren.

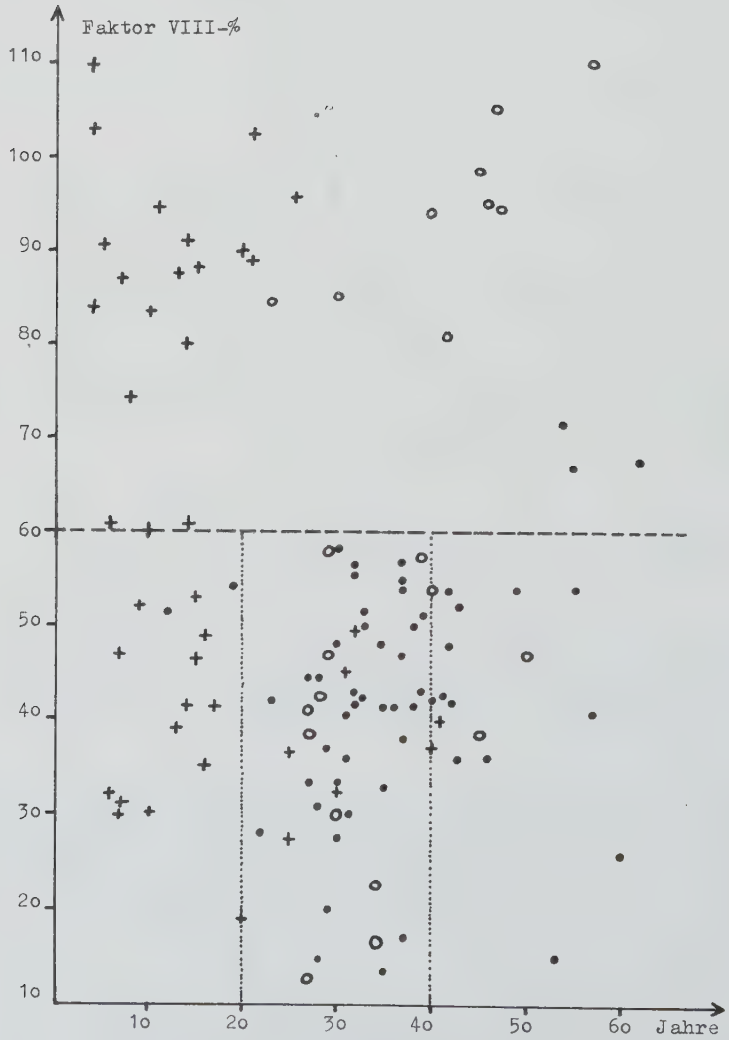


Abb.36: Faktor VIII und Lebensalter
• = sichere Konduktorinnen, o = wahrscheinliche Konduktorinnen, + = mögliche Konduktorinnen

Im Bereich normaler Faktor VIII-Werte läßt sich nur mit etwas Phantasie eine Tendenz ablesen: abgesehen von den drei sicheren Konduktorinnen in der Menopause läßt sich eine ansteigende Tendenz des Faktors VIII mit dem Alter schwerlich herauslesen. Im Bereich zwischen 3o-6o % Faktor VIII läßt sich ebenfalls keine eindeutige Tendenz feststellen, sieht man einmal von einem gewissen Anstieg in der Menopause ab. Im Bereich unter 4o% fällt zunächst auf, daß kein Mädchen unter 2o Jahren solche niedrigen Werte hatte. Dagegen lagen die Werte von 11 Frauen im Alter zwischen 2o-37 Jahren deutlich unter 3o% Faktor VIII-Gehalt. Erstaunlich ist, daß bei einem nachgewiesenen Anstieg des Faktors VIII nach der Menopause dennoch zwei Frauen in entsprechendem Alter Werte unter 3o% aufwiesen.

Es ergibt sich für die als sicher erkannten Konduktorinnen im Alter von 4-19 Jahren ein Mittelwert von 44,9 %, für diejenigen im Alter von 2o-39 Jahren ein Wert von 39,1 % und für diejenigen zwischen 4o-62 Jahren ein Mittelwert von 46,o %. Zwischen den Frauen zwischen 2o-39 Jahren und denen zwischen 4o-62 Jahren besteht mit $p < 5\%$ ein signifikanter Unterschied, während der Unterschied zu den Mädchen unter 2o Jahren mit p knapp $> 5\%$ nicht signifikant ist. Diese Tendenz läßt sich bei den Frauen mit Normalwerten des Faktors VIII dagegen nicht eindeutig feststellen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Faktor VIII-Werte bei Konduktorinnen in der Jugend etwas höher liegen als im Alter zwischen 2o-4o Jahren und daß mit Beginn der Menopause wieder ein Anstieg der Faktor VIII-Aktivität zu beobachten ist. Als Ursache für diese Faktor VIII-Schwankungen dürften am ehesten hormonelle Vorgänge in Betracht kommen.

4.5.3. Faktor VIII und Schwangerschaft

Es wurden zwei sichere und zwei mögliche Konduktorinnen untersucht, die einige Zeit nach der ersten Blutentnahme schwanger wurden und dann noch ein zweites Mal untersucht wurden (s.Tab.

25). Die mit Nr.91 bezeichnete sichere Konduktorin hatte zunächst einen Wert von 28%, der unter der Schwangerschaft auf 51% anstieg. Bei der mit Nr.92 bezeichneten Frau stieg der Wert von 44,5 % auf 7o% an. Bei der in Tabelle 14 aufgeführten Frau Nr.22 fiel dagegen der Faktor VIII-Gehalt von 1o2% auf 79%. Bei der ebenfalls möglichen Konduktorin mit der Nr.1o4 stieg der Faktor VIII von 19% auf 52%. Der Faktor VIII-Gehalt erhöhte sich also bei den drei als sichere Konduktorinnen erkannten Frauen um 23%, 25% und 33% der Norm; er verdoppelte sich folglich im Durchschnitt. PRESTON (1964) und GUGLER (1965) hatten, wie bereits erwähnt, einen Anstieg um 5o% beobachtet, wobei es sich um 5o% des Ausgangswertes vor der Schwangerschaft handelte.

Der erstaunliche Abfall des Faktor VIII-Gehalts bei der zweiten möglichen Konduktorin Nr.22 von 1o2% auf 79% erklärt sich wohl daraus, daß sie bei der ersten Blutentnahme kollabiert war. Deswegen war sie 1½ Jahre später noch einmal zur Blutentnahme bestellt worden, wobei sich anamnestisch herausstellte, daß sie inzwischen schwanger war. Nimmt man den bei ihr in der Schwangerschaft gemessenen Wert von 79% als Ausgangswert und zieht davon knapp die Hälfte ab, so ergibt sich ein Faktor VIII-Gehalt von 4o-5o %, der offenbar bei der ersten Blutentnahme durch den Kollaps auf 1o2 % verfälscht wurde. Es handelte sich demnach auch bei dieser möglichen Konduktorin am ehesten um eine sichere Konduktorin. Beim Abschluß dieser Arbeit bestand die Schwangerschaft noch, so daß eine Untersuchung der Mutter nach der Geburt oder des Kindes noch nicht möglich war.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der Faktor VIII-Gehalt bei den drei beobachteten Fällen in der Schwangerschaft um absolut 23-33 % der Norm anstieg, was im Durchschnitt einem relativen Anstieg von rund 1oo%, also einer Verdoppelung des Ausgangswertes entsprach.

Tabelle 25 Faktor VIII und Schwangerschaft

Nr.	vorher	schwanger	Konduktorinnen
91	28 %	51 %	sichere Konduktorin
92	44,5%	7o %	sichere Konduktorin
22	1o2 %+)	79 %	wahrscheinl.Konduktorin
1o4	19 %	52 %	mögliche Konduktorin

+) Patientin kollabierte bei der Blutentnahme

4.5.4. Faktor VIII bei direkten weiblichen Verwandten

Zur Beantwortung der Frage, ob die Höhe des Faktor VIII-Spiegels durch Erbfaktoren determiniert wird, eignet sich ein Vergleich der Faktor VIII-Werte der untersuchten Mütter und Töchter sowie der untersuchten Schwestern.
Es wurden 23 Mütter mit ihren insgesamt 29 Töchtern gleichzeitig untersucht. Von den 23 Müttern waren 22 als genetisch sichere Konduktorinnen qualifiziert - unter ihnen drei Frauen in der Menopause. Eine der 23 Mütter war eine wahrscheinliche Konduktorin. Alle Töchter waren mögliche Konduktorinnen; jedoch kollabierten zwei bei der Blutentnahme, so daß ihre Ergebnisse nicht verwertet werden können. Es wurden 8 Geschwisterpaare untersucht und aus drei Familien wurden drei Schwestern untersucht. Die ermittelten Faktor VIII-Werte sind in Tabelle 26 eingetragen. In Abbildung 37 wurden die Ergebnisse der Mütter gegen die der jeweiligen Tochter eingezeichnet, ebenso der Wert der einen Schwester gegen den der jeweils anderen.

In Abbildung 37 ergaben sich zwei Gruppen von Vergleichspaaren: eine Gruppe mit Werten beider Frauen unter 6o% oder im Normbereich und eine Gruppe, bei der eine Frau unter 6o% liegt und die Tochter oder Schwester Normalwerte aufweist. Das Gros der ersten Gruppe hat Werte zwischen 3o% - 6o% zu 3o% - 6o%,

Tabelle 26: Faktor VIII bei direkten weiblichen Verwandten

M = Menopause
K = Kollaps
+ = gleiche Patientin

Mutter	1.Tochter	2.Tochter	3.Tochter
13,5	3o		
15 (M)	27,5		
33+	32,5		
-	33+	53	95,5
37,5	88		
38,o	87	11o	
4o,5	58	1o3	
41,5	59		
41,5	3o,5		
43	6o		
44,5	94,5		
48	31	91	
51	19		
52	39		
54	49		
54,5	52	83,5	
56	9o,5		
57	47	84	
57,5	87,5		
58	74		
58,5	152,5 (K)		
66,5(M)	132,5		
71,5(M)	1o2,5 (K)		
98,5	41,5	89	
-	32,5	36	
-	37	45	53,5
-	46,5	58	

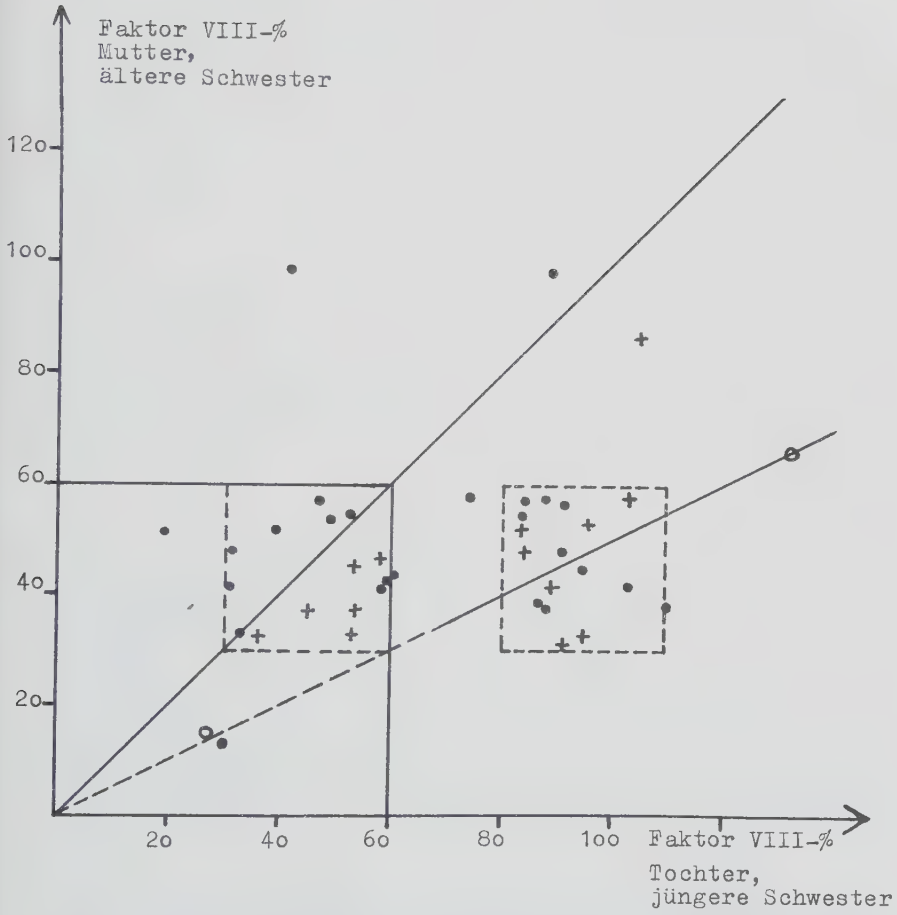


Abb.37: Faktor VIII bei direkten weiblichen Verwandten

• = Vergleich Mutter - Tochter
o = Mutter in Menopause
+ = Vergleich ältere Schwester - jüngere Schwester

das der zweiten Gruppe zwischen 3o% - 6o% zu 8o% - 11o%. Dies entspricht der schon beschriebenen Differenzierung zwischen den als sicher erkannten Konduktorinnen und den Normalpersonen. Innerhalb dieser beiden eingezeichneten Bereiche streuen die Ergebnisse allerdings willkürlich um die eingezeichnete Linie. Die eine Linie gibt die gemeinsamen Punkte gleicher Werte wieder, die andere vergleicht, entsprechend dem Postulat der Lyon-Hypothese, niedrige Faktor VIII-Werte unter 6o% mit dem jeweils doppelten Wert.

Auf Grund dieser Ergebnisse muß festgestellt werden, daß keine eindeutige Korrelation zwischen den Faktor VIII-Werten von Müttern und Töchtern sowie zwischen Schwestern, von denen beide oder eine Konduktorin ist, nachgewiesen werden konnte. Dies entspricht den Ergebnissen der in Tabelle 5 aufgeführten Untersuchungen an anderen Personenkreisen.

4.6. Vergleich des Faktors VIII mit anderen Gerinnungsparametern

4.6.1. Faktor VIII und Restprothrombin im Serum

Im Serum der untersuchten Konduktorinnen wurde nach einer Inkubationszeit von 4 Stunden bei 37°C eine Bestimmung des Restprothrombins durchgeführt. Die Ergebnisse sind den Tabellen 12-14 zu entnehmen.

Bei den Frauen mit normalen Faktor VIII-Werten lag das Gros der Restprothrombinwerte unter 2o%, wie Abbildung 38 zeigt. Es läßt sich keine Tendenz zu höheren Restprothrombinwerten bei niedrigeren Faktor VIII-Werten bei dieser Gruppe feststellen.

Anders ist das Bild bei den Frauen mit Faktor VIII-Werten unter 6o%. Hier liegt zwar auch das Gros der Restprothrombinwerte unter 2o%, doch läßt sich eine Tendenz zu höheren Prothrombinwerten bei erniedrigten Faktor VIII-Werten ablesen.

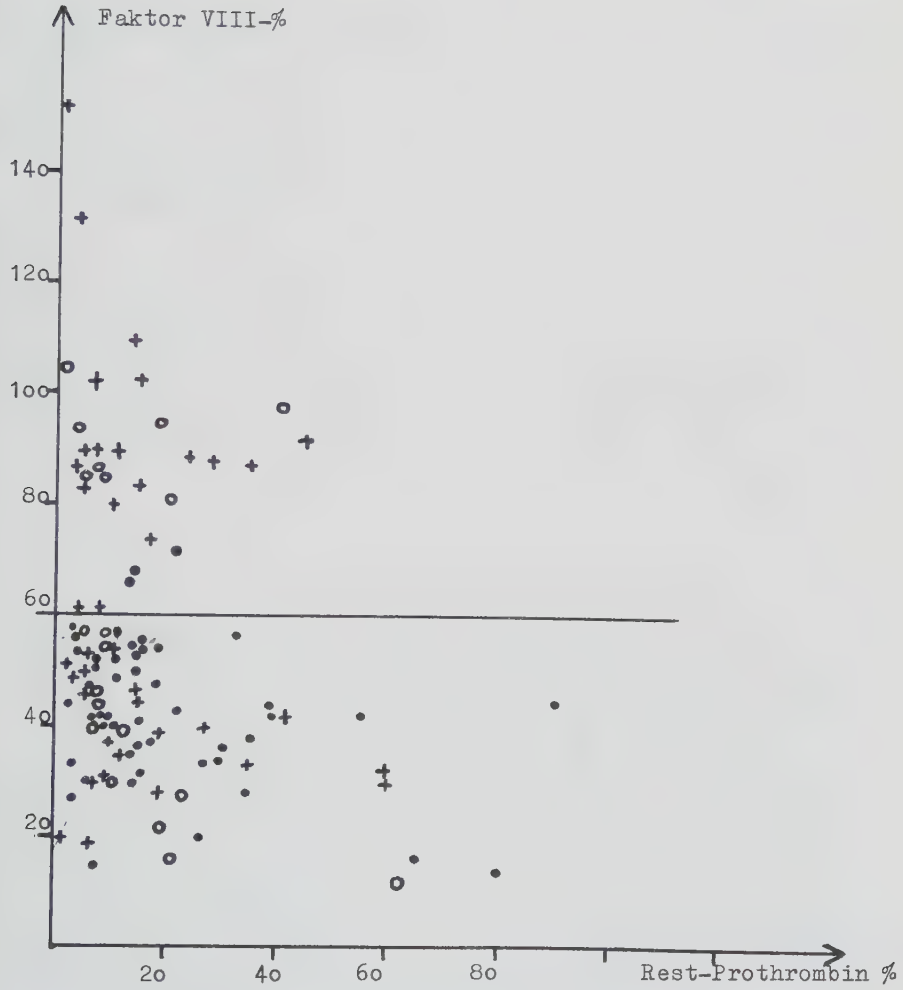


Abb.38: Vergleich von Faktor VIII und Rest-Prothrombin im Serum

• = sichere Konduktorinnen
o = wahrscheinliche Konduktorinnen
+ = mögliche Konduktorinnen

Die höchsten Restprothrombinwerte von 6o%, 65% und 8o% wurden bei den drei Frauen mit den niedrigsten Faktor VIII-Werten von 12%, 16% und 13% gemessen. Ein Wert von allerdings 9o% Restprothrombin wurde bei einer Frau trotz 44% Faktor VIII-Gehalt gemessen. Andererseits haben zwei Frauen mit Faktor VIII-Werten von 15% und 19% Restprothrombinwerte unter 1o% und zwei Frauen mit Faktor VIII-Werten von 16% und 2o% zeigen Restprothrombinwerte von 21% und 26%.

Abschließend darf wohl gesagt werden, daß eine negative Korrelation zwischen niedrigen Faktor VIII-Werten unter 45% und erhöhten Restprothrombinwerten besteht. Doch darf nicht übersehen werden, daß auch bei Frauen mit sehr niedrigen Faktor VIII-Werten zwischen 24-2o % normale Restprothrombinaktivitäten im Serum gemessen werden.

4.6.2. Faktor VIII und Thrombelastogramm

Von jeder untersuchten Konduktorin wurden zwei Thrombelastogramme mit Nativ-Blut und ein Thrombelastogramm mit Citratblut angefertigt. Die Mittelwerte der Ergebnisse aus Nativ-Blut und das Ergebnis mit Citrat-Blut sind den Tabellen 12-14 zu entnehmen. In Abbildung 39 wird die mittlere r-Zeit der Nativ-TEG's mit dem entsprechenden Faktor VIII-Wert der jeweiligen Konduktorin verglichen. Das gleiche ist aus Abbildung 4o für die K-Zeit und aus Abbildung 41 für die r+K-Zeit zu entnehmen.

Betrachtet man zunächst einmal in Abbildung 39 die gemessene r-Zeit, so fällt auf, daß sie in den meisten Fällen - auch bei den Frauen mit normalen Faktor VIII-Werten - über dem Normalwert für r von 12 Minuten liegt. Die Verteilung der r-Zeit in Abhängigkeit vom Faktor VIII-Gehalt ist völlig willkürlich. Allein die Tatsache, daß die drei Frauen mit Faktor VIII-Werten unter 15% eine r-Zeit von 17-19 Minuten aufweisen, läßt vermuten, daß zumindest in diesem Bereich eine Korrelation

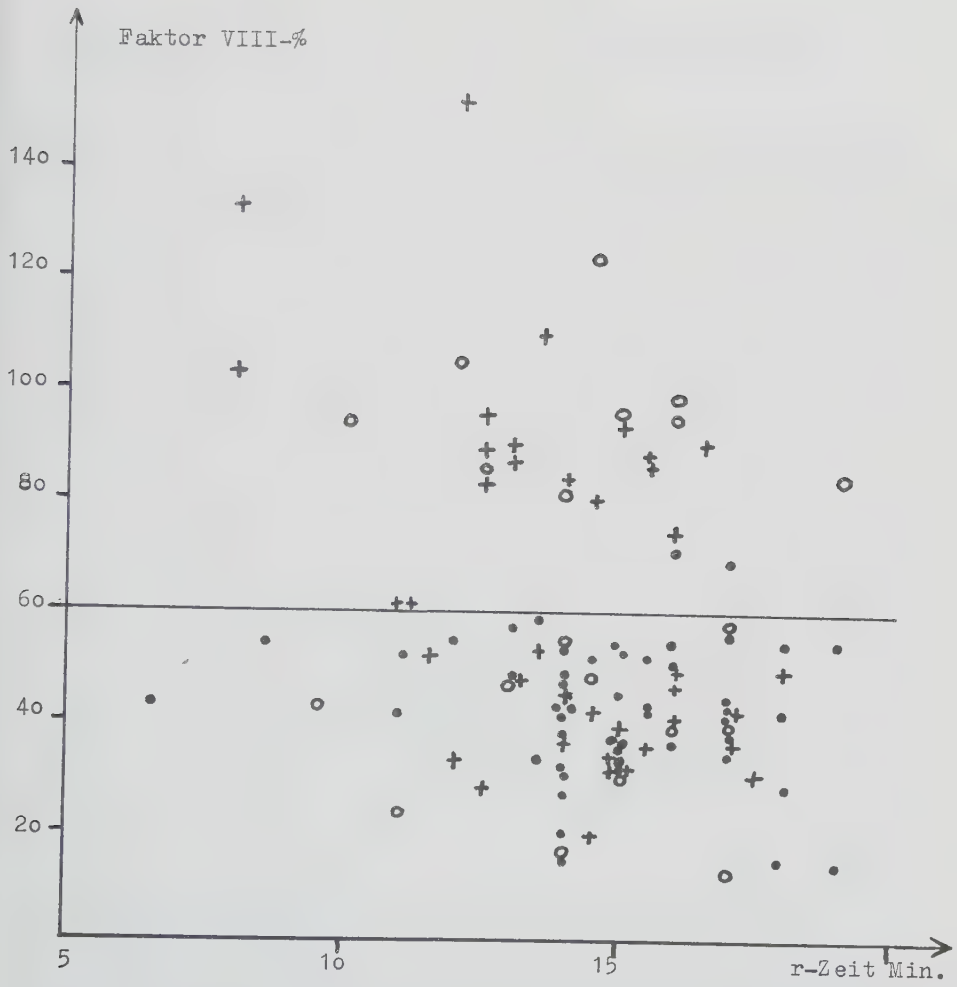


Abb.39: Vergleich der Faktor VIII-Aktivität mit der mittleren r-Zeit der Nativ-TEG's

• = sichere Konduktorinnen
o = wahrscheinliche Konduktorinnen
+ = mögliche Konduktorinnen

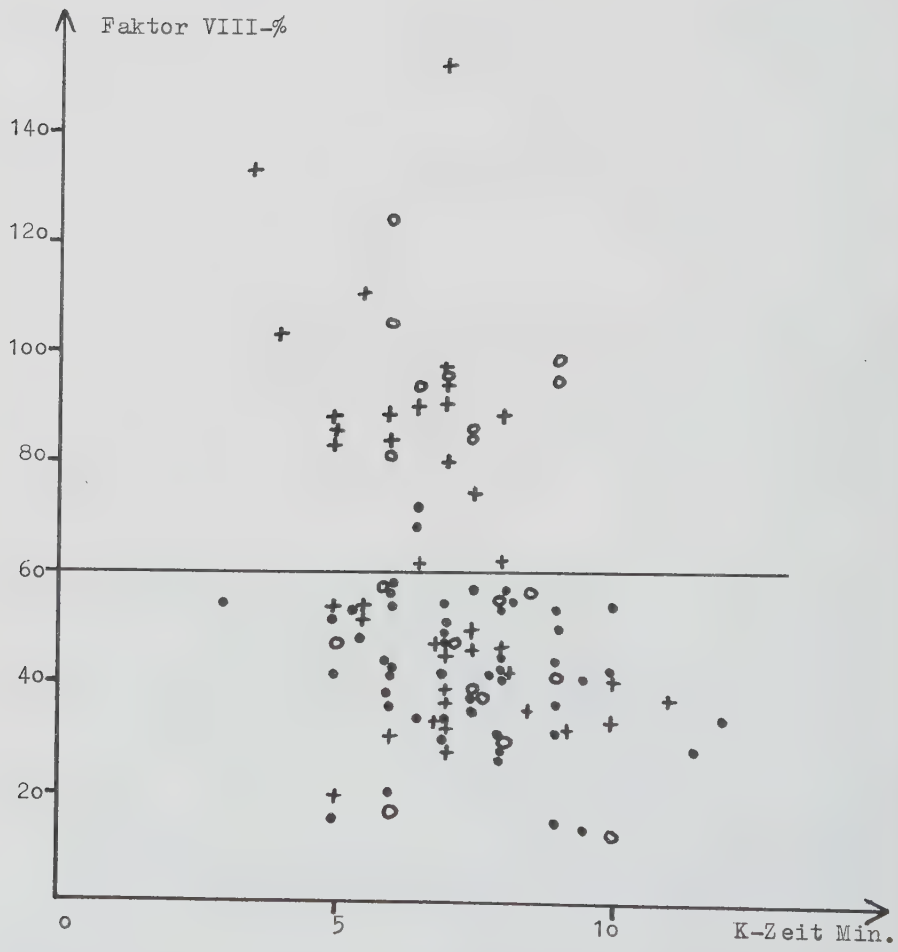


Abb.40: Vergleich der Faktor VIII-Aktivität mit der mittleren K-Zeit der Nativ-TEG's

• = sichere Konduktorinnen
o = wahrscheinliche Konduktorinnen
+ = mögliche Konduktorinnen

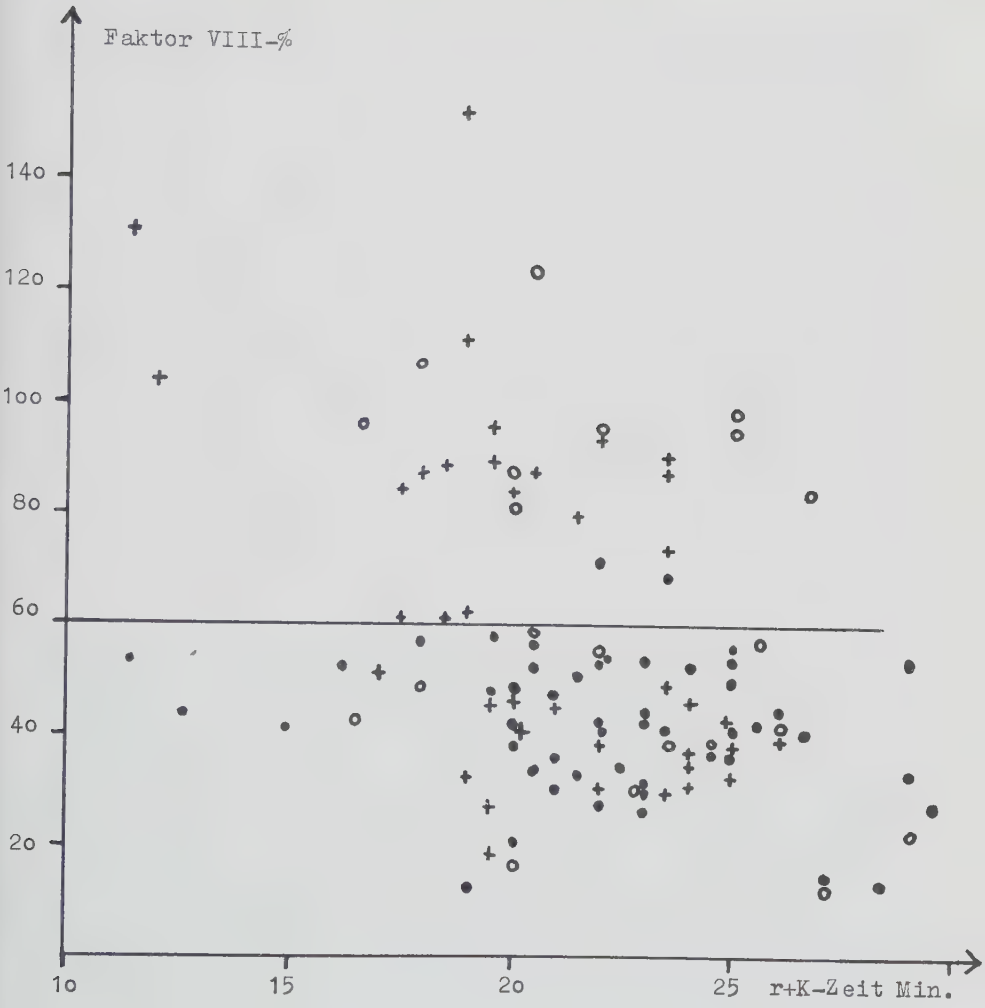


Abb.41: Vergleich der Faktor VIII-Aktivität mit der mittleren r+K-Zeit der Nativ-TEG's

• = sichere Konduktorinnen
o = wahrscheinliche Konduktorinnen
+ = mögliche Konduktorinnen

zwischen vermindertem Faktor VIII-Gehalt des Blutes und der Reaktionszeit besteht. Insgesamt weisen die Frauen mit Faktor VIII-Werten unter 6o% etwas längere r-Zeiten auf als die Frauen mit normalen Faktor VIII-Werten.

In Abbildung 4o ist die Gerinnselbildungszeit, die K-Zeit, zu dem jeweiligen Faktor VIII-Wert in Beziehung gesetzt. Hier zeigten sich bei den Frauen mit Normalwerten des Faktors VIII in etwa normale K-Zeiten. Bei den als sichere Konduktorinnen erkannten Frauen liegen die K-Zeiten dagegen in der Mehrzahl über dem Normalwert von 6 Minuten. Hier kann man einen Zusammenhang zwischen niedrigen Faktor VIII-Werten und längeren K-Zeiten erkennen. Allerdings ist diese Korrelation nicht so deutlich, daß man daraus generelle Schlüsse ziehen könnte. Es kann jedoch festgestellt werden, daß die K-Zeit bei den normalen Frauen im Mittel zwischen 6 und 7 Minuten liegt, bei den als sicher erkannten Konduktorinnen aber 7 bis 8 Minuten beträgt.

In Abbildung 41 ist die Summe aus Reaktionszeit und Gerinnselbildungszeit zu dem jeweiligen Faktor VIII-Wert in Beziehung gesetzt. Hier zeigt sich weder bei den Frauen mit normalen Faktor VIII-Werten noch bei den als sichere Konduktorinnen erkannten Frauen eine eindeutige Korrelation der beiden Werte. Man kann zwar in beiden Gruppen eine geringe Tendenz zu längeren r+K-Zeiten bei niedrigen Faktor VIII-Werten herauslesen, doch reicht das nicht aus, eindeutige Aussagen zu machen. Immerhin kann festgestellt werden, daß die durchschnittliche r+K-Zeit bei den Frauen mit normalen Faktor VIII-Werten um 2o Minuten beträgt, während sie bei den Frauen mit Faktor VIII-Werten unter 6o% um 22 Minuten beträgt.

Zusammenfassend kann zu einer eventuellen Beziehung zwischen Faktor VIII und TEG bei Konduktorinnen gesagt werden, daß eine solche nicht eindeutig festgestellt werden konnte. Im Mittel hatten allerdings die sicheren Konduktorinnen längere K-Zeiten und r+K-Zeiten als die Frauen mit normalen Faktor VIII-Werten. Die r-Zeiten beider Gruppen waren praktisch gleich.

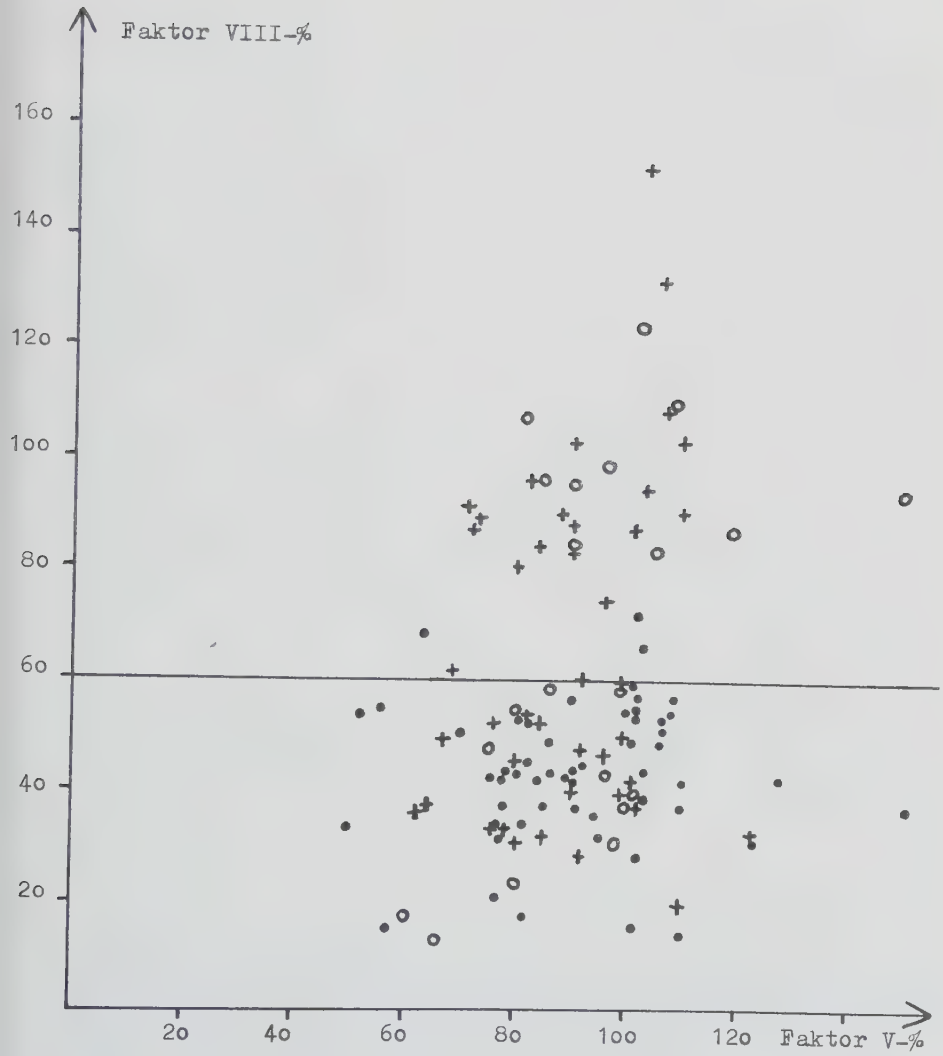


Abb.42: Vergleich von Faktor VIII und Faktor V

• = sichere Konduktorinnen
o = wahrscheinliche Konduktorinnen
+ = mögliche Konduktorinnen

4.6.3. Faktor VIII und Faktor V

Bei den untersuchten sicheren, wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen wurde eine Bestimmung des Faktor V-Gehalts durchgeführt. Die Ergebnisse sind den Tabellen 12-14 zu entnehmen. Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen Faktor VIII-Gehalt und Faktor V-Gehalt bei Konduktorinnen feststellen und kombinierte Defekte ausschließen zu können, wurden die Ergebnisse beider Untersuchungen in Abbildung 42 gegenübergestellt. Als Maß für den Faktor VIII-Gehalt wurde auch hier wieder der Mittelwert aus den beiden Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I verwendet.

Bei den Frauen mit Faktor VIII-Werten unter 60% läßt sich keine Korrelation des Faktors VIII zu den gefundenen Faktor V-Werten feststellen. Die Ergebnisse für den Faktor V streuen beliebig um den mittleren Normalwert von etwa 90-95 %. Bei den Frauen, deren Faktor VIII-Werte im Normbereich lagen, ist ebenfalls keine Korrelation zu den gefundenen Faktor V-Werten festzustellen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei den als sicher erkannten Konduktorinnen der Hämophilie A keine korrelierende Erniedrigung des Faktor V-Gehalts im Plasma festgestellt werden konnte.

4.6.4. Faktor VIII und Faktor II

Um bei der Untersuchung des Restprothrombins sicher zu gehen, daß man von normalen Prothrombinwerten ausgeht, wurde bei den Konduktorinnen auch der Prothrombingehalt im Plasma gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12-14 wiedergegeben und in Abbildung 43 eingetragen. Wie nicht anders zu erwarten, ergab sich keine Korrelation zwischen Faktor VIII- und Faktor II-Werten. Die Prothrombinwerte lagen alle im Normbereich.

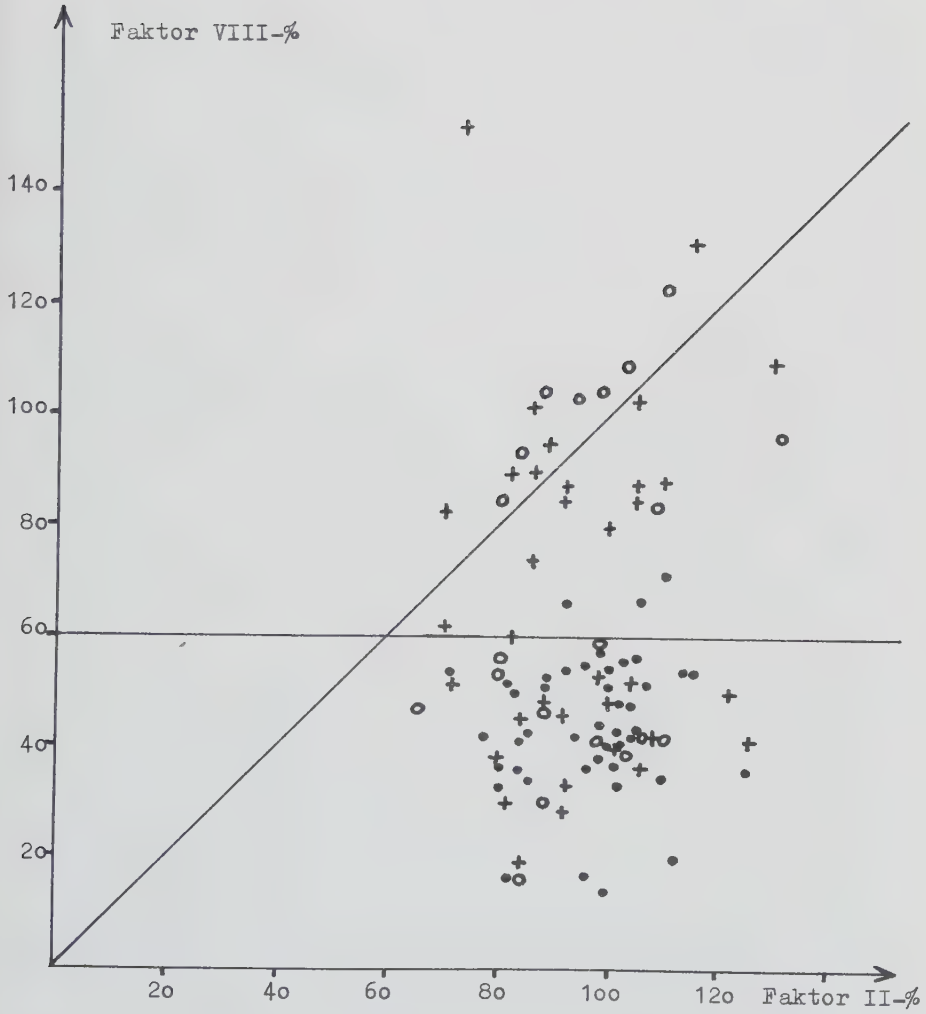


Abb.43: Vergleich von Faktor VIII und Faktor II

• = sichere Konduktorinnen
o = wahrscheinliche Konduktorinnen
+ = mögliche Konduktorinnen

5. Besprechung der Ergebnisse

5.1. Diagnostische Sicherheit bei der Konduktorinnenuntersuchung mit Faktor VIII-Einstufenmethoden

Mit welcher statistischen Sicherheit kann man mit den beschriebenen Einstufenbestimmungen des Faktors VIII (EGLI, DAHLMANN, 1967) die Konduktorinneneigenschaft einer Frau erkennen, bei der genetisch die Möglichkeit besteht, daß sie die Hämophilie A überträgt?

Diese Kernfrage der vorliegenden Arbeit wurde an dem nach der Literatur bisher größten Kollektiv von 57 sicheren, 23 wahrscheinlichen und 42 möglichen Konduktorinnen der Hämophilie A untersucht. Zunächst mußte geprüft werden, ob man bei den 57 sicheren Konduktorinnen Faktor VIII-Werte unter 60% Aktivität finden konnte, da bei diesen Frauen die Konduktorinneneigenschaft bereits aus genetischen Gesetzmäßigkeiten mit Sicherheit postuliert werden konnte. Kann man bei diesen Frauen ausnahmslos eine eindeutig verminderte Faktor VIII-Aktivität feststellen, so darf man davon ausgehen, daß auch die labordiagnostische Differenzierung von vordergründig als "mögliche Konduktorinnen" bezeichneten Frauen in Gesunde und Konduktorinnen durchführbar ist. Aus genetischer Sicht sind nämlich "mögliche Konduktorinnen" entweder in Bezug auf die Hämophilie völlig gesund oder sie sind genetisch sichere Konduktorinnen. Bei den "wahrscheinlichen Konduktorinnen" stellt sich ebenfalls die bisher ungelöste Frage, ob es sich in Wirklichkeit doch um sichere Konduktorinnen handelt oder die Frauen selbst hinsichtlich der Hämophilie gesund sind und ihr hämophiler Sohn das Ergebnis einer zufälligen Mutation ist.

Über die Prämisse, die obere Grenze zur Erkennung einer sicheren Konduktorin bei 60% Faktor VIII-Aktivität zu setzen, kann man sicherlich streiten. Theoretische Überlegungen, wie sie in den mit der Genetik der Konduktorinnen befaßten Kapiteln ausführlich behandelt wurden, führen insbesondere bei Berücksichtigung der LYON-Hypothese zu dem Ergebnis, daß man bei

Konduktorinnen etwa durchschnittlich 5o% der normalen Faktor VIII-Aktivität erwarten müßte. Dies wird auch aus gesicherten Beobachtungen bei Überträgern anderer Enzymmangelkrankheiten gestützt (s.Tab.3). Bei einem Normalwert des Faktors VIII bei Frauen von durchschnittlich 9o-95 %, wie er im Kapitel über "Normalwerte des Faktors VIII" genannt ist, würde man demnach bei Konduktorinnen im Mittel Faktor VIII-Werte von ca. 45% erwarten. Faktor VIII-Werte bei Normalpersonen reichen, wie Tabelle 3 zeigt, bis hinab zu 6o% Aktivität, wobei Werte unter 8o% allerdings extrem selten sind. So bietet sich der Wert 6o% als Grenze zwischen "normal" und "pathologisch" an. Auch bei den Untersuchungen anderer Autoren, wie sie im Kapitel 2.3. dargestellt sind, hat sich zur Erkennung von Konduktorinnen die obere Grenze von 6o% Faktor VIII-Aktivität eingebürgert. Es muß bei allen Überlegungen beachtet werden, daß diese Grenze also letzten Endes willkürlich gesetzt ist und daß sicherlich auch hier wie so oft der Übergang vom Gesunden zum Krankhaften ein fließender ist. So kann man Werte zwischen 6o-8o% nicht eindeutig als normal oder pathologisch einstufen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen bei 57 sicheren Konduktorinnen sind in Abbildung 2o zusammengefaßt. Es wurde bereits im einzelnen dargelegt, daß sich der Mittelwert der beiden Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I zur Beurteilung der Faktor VIII-Werte bei den untersuchten Konduktorinnen am besten eignet. Er wurde daher als Grundlage aller Bewertungen herangezogen. In einem späteren Abschnitt sollen die einzelnen benutzten Mangelplasmen und Faktor VIII-Einstufenmethoden diskutiert werden. Es konnte gezeigt werden, daß die Frauen in der Menopause signifikant höhere Werte hatten als Frauen im fertilen Alter und daß sich zwischen Frauen, die Antikonzeptiva einnahmen, und solchen, die es nicht taten, keine unterschiedlichen Werte feststellen ließen. Diese beiden Gesichtspunkte sollen ebenfalls später diskutiert werden.

Ohne Berücksichtigung der Frauen in der Menopause konnte mit der angewandten Methodik bei allen sicheren Konduktorinnen

im fertilen Alter eine Faktor VIII-Aktivität unter 6o% gemessen werden. Gemäß der eingangs gegebenen Postulate wurden demnach alle sicheren Konduktorinnen auch labordiagnostisch als solche erkannt. Es konnte gezeigt werden, daß bei geeigneter Methodik eine sichere Differenzierung zwischen Gesunden und Konduktorinnen der Hämophilie A möglich ist.

Bei der gefundenen mittleren methodischen Fehlerbreite von ± 3,15 % kann man die Ergebnisse von zwei der sicheren Konduktorinnen mit 57% und 58,5 % Faktor VIII-Aktivität nicht als völlig sicher unter der Grenze von 6o% liegend betrachten. Bei zwei weiteren sicheren Konduktorinnen im fertilen Alter lagen die Faktor VIII-Werte zunächst eindeutig über 6o%. Sie wurden zu zwei erneuten Untersuchungen herangezogen. Dabei lagen bei der einen Frau mit 56% und 54% beide Werte deutlich unter 6o%, bei der anderen Frau konnte erst bei der letzten Untersuchung mit 52% ein eindeutiger Wert unter 6o% gemessen werden.

Man muß daraus den Schluß ziehen, daß zur Diagnostik von Konduktorinnen mehrere Untersuchungstermine notwendig sind, falls bei der ersten Bestimmung keine eindeutig pathologischen Werte gemessen werden. Auf die zahlreichen Ursachen, die eine vorübergehend erhöhte Faktor VIII-Aktivität bedingen können, wurde bereits des öfteren eingegangen (s.Tab.4-7) und darüber soll auch in einem späteren Abschnitt an Hand der vorliegenden Untersuchungen noch einmal gesprochen werden. Schließt man durch geeignete Versuchsbedingungen und zeitlich auseinanderliegende Untersuchungen solche vorübergehenden Steigerungen der Faktor VIII-Aktivität weitgehend aus, so ist nach den vorliegenden Ergebnissen eine sichere Aussage über die Konduktorinneneigenschaft einer Frau möglich.

Einige Autoren, wie besonders NILSSON (1966), hatten die Vermutung geäußert, daß zwischen sicheren und wahrscheinlichen Konduktorinnen eigentlich genetisch kein Unterschied bestünde. NILSSON stützte diese Vermutung mit ihrer Beobachtung, daß alle von ihr untersuchten wahrscheinlichen Konduktorinnen Faktor VIII-Werte unter 6o% zeigten und so per definitionem den siche-

ren Konduktorinnen zuzuordnen waren.

Die vorliegenden Untersuchungen des Faktors VIII bei 23 wahrscheinlichen Konduktorinnen ergaben, wie Abbildung 23 zeigt, ein völlig anderes Bild. 13 wahrscheinliche Konduktorinnen hatten wie bei NILSSON eindeutig Faktor VIII-Werte unter 6o% mit einer durchschnittlichen Faktor VIII-Aktivität von 38,9 %. Sie ähnelten damit den untersuchten sicheren Konduktorinnen, deren Mittelwert 41,13 % angesichts der relativ kleinen Kollektive als nahezu identisch betrachtet werden muß. Die restlichen 1o wahrscheinlichen Konduktorinnen hatten dagegen völlig normale Faktor VIII-Werte im Bereich von 81% bis 124%, worunter sich eine Frau in der Menopause befand. Aus diesen Ergebnissen muß gefolgert werden, daß die wahrscheinlichen Konduktorinnen keine einheitliche Gruppe darstellen. Die Beobachtungen NILSSON's müssen insofern in Frage gestellt werden, da sie bei dem von ihr untersuchten relativ kleinen Kollektiv von 19 Frauen durchaus auf einer zufälligen Auswahl beruhen können.

Es konnte bei den vorliegenden Untersuchungen eine eindeutige Trennung der Gruppe von wahrscheinlichen Konduktorinnen im Normalbereich von der anderen Gruppe mit Faktor VIII-Werten unter 6o% erreicht werden. Es wurde kein Wert im Bereich zwischen 6o-8o % gefunden, in dem eine eindeutige Aussage über die Zuordnung der untersuchten Frau nicht sicher gegeben werden kann. Dies darf als Kriterium für die Qualität und Brauchbarkeit der angewandten Untersuchungsmethode gewertet werden.

Die beobachtete Aufteilung der wahrscheinlichen Konduktorinnen in zwei deutlich verschiedene Gruppen und die damit verbundene Feststellung, daß auch Frauen mit normalen Faktor VIII-Werten einen hämophilen Sohn haben können, werfen eine Reihe von vorwiegend genetischen Fragen auf, die im Abschnitt 5.5. zusammen mit anderen genetischen Problemen besprochen werden sollen. An dieser Stelle sei vorerst nur eine Überlegung aufgezeigt, die für die Praxis der Konduktorinnendiagnostik und -beratung von Bedeutung sein kann: Wenn eine Frau mit normalen Faktor VIII-

Werten als wahrscheinliche Konduktorin einen hämophilen Sohn haben kann, so muß es denkbar sein, daß sie auch einen oder mehrere weitere hämophile Söhne oder Konduktorinnen als Töchter haben kann. Man müßte sie dann als sichere Konduktorin bezeichnen, ohne daß man dies mit Bestimmungen des Faktors VIII belegen könnte. Man darf dann in solchen Fällen nicht die Bestimmungsmethodik des Faktors VIII in Frage stellen. Es ist zu vermuten, daß man durch dieses Phänomen bei Konduktorinnenuntersuchungen immer wieder einzelne sichere Konduktorinnen finden wird, deren Faktor VIII-Aktivität im Normbereich liegt.

Als weitere Untergruppe von Konduktorinnen wurden 42 mögliche Konduktorinnen auf die Faktor VIII-Aktivität hin untersucht. Dies ist die Gruppe von Konduktorinnen, an der sich die Aussagekraft der Faktor VIII-Bestimmungen hinsichtlich der tatsächlichen Konduktorinneneigenschaft einer Frau in der Praxis bewähren muß. Denn aus genetischer Sicht gibt es bei möglichen Konduktorinnen nur ein eindeutiges 'entweder - oder': als Töchter von sicheren Konduktorinnen sind theoretisch 5o% von ihnen ebenfalls sichere Konduktorinnen und weitere 5o% sollten hinsichtlich der Hämophilie völlig gesund sein (s.Abb.7). Die Untersuchung der Faktor VIII-Aktivität soll diese theoretisch postulierte Trennung in zwei Gruppen möglichst eindeutig leisten, um so der einzelnen Frau eine gesicherte Aussage über ihre Konduktorinneneigenschaft geben zu können.

Wie Abbildung 3o zeigt, konnten bei den untersuchten möglichen Konduktorinnen, wie erwartet, zwei Gruppen unterschieden werden, doch lagen zunächst die Werte von 5 Mädchen im Alter von 6-14 Jahren im Bereich zwischen 6o-8o %. Unter Hinzuziehung der drei anderen Faktor VIII-Bestimmungen konnte schließlich doch eine eindeutige Differenzierung aller möglichen Konduktorinnen erreicht werden, wie Abb.34 zeigt.

Man darf vermuten, daß die aufgezeigten Schwierigkeiten bei der Differenzierung möglicher Konduktorinnen in sichere Konduktorinnen und gesunde Frauen durch das jugendliche Alter dieser

Gruppe bedingt waren. Die fünf Mädchen mit grenzwertigen Faktor VIII-Aktivitäten waren zwischen 6-14 Jahre alt und es konnte in dieser Arbeit bereits gezeigt werden, daß im Alter bis 2o Jahren die durchschnittlichen Faktor VIII-Werte höher lagen als im Alter von 2o-4o Jahren (s.Abb.36). Man kann dafür entweder hormonelle Einflüsse oder den höheren Metabolismus und die bessere Reaktionsbereitschaft auf Anforderungen verschiedenster Art verantwortlich machen, über die ein jugendlicher Organismus verfügt. Für die Praxis der Konduktorinnenuntersuchung sollte diese Beobachtung berücksichtigt werden, indem man bei Kindern und Jugendlichen unter 2o Jahren eine spätere Wiederholung der Untersuchungen empfiehlt.

Diese vielleicht übervorsichtigen Überlegungen dürfen jedoch nicht die Tatsache verdrängen, daß bei den vorliegenden Untersuchungen eine eindeutige Zuordnung der 42 möglichen Konduktorinnen geleistet werden konnte: die größere Gruppe von 24 möglichen Konduktorinnen mit Faktor VIII-Werten unter 6o% hatte im Mittel 41,78 % Faktor VIII-Aktivität und stimmte damit nahezu völlig mit dem bei sicheren Konduktorinnen gefundenen Wert von 41,16 % überein. Die restlichen 16 möglichen Konduktorinnen lagen mit ihren Faktor VIII-Werten eindeutig im Normalbereich bei einem Mittelwert von 92,5 %. Sie waren also keine Überträgerinnen der Hämophilie. Zwei mögliche Konduktorinnen, die bei der Blutabnahme kollabierten, wurden hier nicht berücksichtigt. Man darf folgern, daß bei geeigneter Durchführung der Untersuchungen des Faktors VIII bei möglichen Konduktorinnen der Hämophilie A sichere Aussagen hinsichtlich der Heredität gegeben werden können.

Nun soll ein Vergleich der Ergebnisse aus den vorliegenden Untersuchungen mit den Ergebnissen anderer Autoren bei Faktor VIII-Untersuchungen an Konduktorinnen der Hämophilie A versucht werden, soweit das aus den veröffentlichten Ergebnissen möglich ist. Insbesondere ist dabei eine Wertung hinsichtlich der Ergebnisse mit Einstufenmethoden, Zweistufenmethoden und immunologischen Methoden von Interesse.

Die von anderen Untersuchern mit verschiedenen Methoden durchgeführten Untersuchungen zur Erkennung von Konduktorinnen wurden bereits ausführlich referiert und diskutiert (s.Tab.9 und 1o). Als wichtigstes Vergleichskriterium soll die diagnostische Sicherheit bei genetisch sicheren Konduktorinnen bewertet werden. Außerdem müssen die Streubreite der gefundenen Werte, die Mittelwerte und die Fähigkeit einer möglichst klaren Differenzierung zwischen "pathologisch" und "normal" abgewogen werden.

Von den in Tabelle 9 (s.S.66/67) aufgeführten 1o Untersuchungen mit Einstufenmethoden konnten fünf Autoren (NILSSON,1959; NILSSON,1962; GUGLER,1965; MULDER,1965; NILSSON,1966) bei insgesamt 92 sicheren Konduktorinnen gleichfalls alle erkennen und erreichten eine diagnostische Sicherheit von 1oo%. Drei Autoren (MANDALAKI,1966; NORÉN,1972; MEYER,1972) erkannten von 36 Frauen 33; zwei Autoren (GOEDECKE,1962; VELTKAMP,1968) erzielten nur eine Erkennungsquote von 29 bei 44 sicheren Konduktorinnen. Ohne diese beiden letzten Ergebnisse ergibt sich bei 8 Untersuchern und 116 sicheren Konduktorinnen eine diagnostische Sicherheit von 97%; selbst wenn man die beiden schlechteren Ergebnisse einbezieht, liegt die Erkennungsquote bei 16o Fällen noch bei 89%, wie Tabelle 1o (S.75) zeigt.

Unbefriedigender waren die Ergebnisse bei Untersuchungen mit Zweistufenmethoden. Bei 151 Fällen konnte von neun Untersuchern (BIGGS,1958; NILSSON,1959; PITNEY,1959; RAPAPORT,196o; GOUDEMANT,1966; KERR,1966; BENNETT,197o; NORÉN,1972; DENSON, 1973) nur BENNET (197o) alle seine 6 untersuchten sicheren Konduktorinnen als solche mit Werten unter 6o% erkennen. Die besten Ergebnisse der übrigen Untersucher zeigten eine Erkennungsquote von 7o-8o%. Die diagnostische Sicherheit aller aufgeführten Untersuchungen lag nur bei 65%.

Mit den immunologischen Methoden wurden bisher von drei Autoren (ZIMMERMANN,1971 b; MEYER,1972; DENSON,1973) 52 sichere Konduktorinnen untersucht. Die diagnostische Sicherheit be-

trug insgesamt 9o%; bei den einzelnen Autoren 83%, 92% und 1oo% (s.Tab.9 und 1o).

Die eigenen Ergebnisse mit der Einstufenmethode in der Modifikation von EGLI und DAHLMANN (1967) unter Verwendung von Hämophiliemangelplasma ähnelten den Werten anderer Autoren mit Einstufenmethoden: es konnten bei allen 48 sicheren Konduktorinnen im fertilen Alter Faktor VIII-Werte unter 6o% nachgewiesen werden, so daß die diagnostische Sicherheit bei der Erkennung von Konduktorinnen 1oo% betrug.

Zum Vergleich der unteren Grenze und der Mittelwerte der gefundenen Faktor VIII-Aktivitäten seien noch einmal die eigenen Untersuchungen bei sicheren Konduktorinnen erwähnt: bei den 48 genetisch sicheren Konduktorinnen im fertilen Alter bewegen sich die Faktor VIII-Werte während der maßgeblichen Untersuchung mit Hämophiliemangelplasma I zwischen 13,5 % und 58,5 % wie Abbildung 2o zeigt. Das Gros der Werte lag zwischen 25% und 55%, der Mittelwert betrug 41,5 %. Nimmt man von den wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen diejenigen dazu, die mit Faktor VIII-Werten unter 6o% ebenfalls als sichere Konduktorinnen erkannt wurden, so ergibt sich für insgesamt 78 sichere Konduktorinnen eine untere Grenze von 12,5 %, der Mittelwert liegt bei 39,8 %.

Bei den beschriebenen 1o Untersuchungen anderer Autoren mit Einstufenmethoden lagen die niedrigsten Faktor VIII-Werte bei den als sicher erkannten Konduktorinnen im Durchschnitt bei 19,6 %. Der Mittelwert lag bei 43,5 % und damit nur geringfügig über dem in den eigenen Untersuchungen gefundenen Wert. Er stimmt sogar fast genau mit den gefundenen Mittelwerten aus allen 5 Bestimmungen bei den 48 genetisch sicheren Konduktorinnen von 43,9 % und den 78 diagnostisch sicheren Konduktorinnen von 42,4 % überein (s.Tab.22 und 23).

Bei den 9 Untersuchungen mit Zweistufenmethoden lagen im Durchschnitt die niedrigsten bei sicheren Konduktorinnen gefundenen Werte bei 25,2 %; der Mittelwert betrug 52,6 %. Es liegt also sowohl die untere Grenze der Streubreite als auch der Mittelwert erheblich höher als bei den Untersuchungen mit Einstufenmethoden einschließlich der eigenen Ergebnisse.

Bei den drei Untersuchungen mit immunologischen Methoden ergab sich eine untere Grenze des Quotienten aus Aktivität : Antigen von o,25, der Mittelwert lag bei o,47. Dieser liegt zwischen den Ergebnissen mit Einstufenmethoden und Zweistufenmethoden; wohl weil zwei der Untersucher Einstufenmethoden und ein Untersucher eine Zweistufenmethode zugrunde gelegt hatten.

Schließlich muß verglichen werden, inwieweit bei den verschiedenen Untersuchungen eine eindeutige Differenzierung zwischen sicheren Konduktorinnen und Frauen mit normalen Faktor VIII-Werten erreicht werden konnte, wie sie für die Beurteilung von möglichen Konduktorinnen unbedingt notwendig ist.

Zunächst seien die Ergebnisse der Autoren, die mit Zweistufenmethoden arbeiteten, erwähnt: es zeigt sich ein jeweils gleichmäßiger Übergang vom pathologischen in den normalen Bereich, wobei die Grenze von 6o% als völlig willkürlich erscheint.Dies zeigen besonders deutlich die Abbildungen bei RAPAPORT (196o) und KERR (1966b). Zweistufenmethoden zur Bestimmung des Faktors VIII erlauben also bisher bei einer relativ hohen Anzahl möglicher Konduktorinnen nie eine sichere Aussage über die Konduktorinneneigenschaft.

Vergleicht man damit die Untersuchungen mit Einstufenmethoden z.B. das Ergebnis von NILSSON (1962), so zeigt sich zwischen 6o-8o % Faktor VIII-Gehalt ein Bereich, in dem auffallend wenige Werte gefunden wurden. Dies ergab sich auch in den eigenen Ergebnissen sehr eindrucksvoll in Abbildung 35. Es ließ sich also hier eine recht eindeutige Trennung zwischen "normal" und "pathologisch" ziehen, wie es für die Praxis der Konduktorinnendiagnostik von grundlegender Bedeutung ist. Denn der einzelnen Frau ist mit einer Prozentangabe über ihre Wahrschein-

lichkeit, die Hämophilie A zu übertragen, nicht gedient; sie erwartet nach Möglichkeit ein klares 'ja' oder 'nein'.

Es mag hier eine Bemerkung über den schon des öfteren erwähnten kritischen Bereich von 6o-8o % Faktor VIII-Aktivität eingefügt werden, in dem eine Aussage über die Konduktorinneneigenschaft einer Frau nicht sicher gegeben werden kann. Es wurde bereits gesagt, daß man sich die Grenze von 6o% sicherlich in gewisser Weise fließend vorstellen muß. Auch die zahlreichen Faktoren, die eine Erhöhung des Faktor VIII-Spiegels bei Konduktorinnen bewirken können, wurden schon dargestellt. Die obere Grenze des kritischen Bereichs von 8o% beruht auf der Beobachtung der meisten Autoren (s.Tab.3), daß Faktor VIII-Aktivitäten unter 8o% bei Normalpersonen extrem selten sind. Man darf bezweifeln, ob diese seltenen Faktor VIII-Werte zwischen 6o-8o % bei Normalpersonen tatsächlich als "Normalwerte" zu bezeichnen sind oder ob nicht vereinzelte Fehler bei der Faktor VIII-Bestimmung oder gar zusätzliche Gerinnungsstörungen bei diesen Personen die Ursache für die auffallend niedrigen Werte sind. Immerhin muß bisher davon ausgegangen werden, daß eine sichere Zuordnung von Faktor VIII-Werten zwischen 6o-8o% zum normalen oder pathologischen Bereich nicht möglich ist.

Es war jedoch auch bei der vorliegenden Untersuchung nicht zu vermeiden, daß einzelne Werte von Konduktorinnen in dem kritischen Bereich von 6o-8o % lagen oder mit Werten zwischen 57-6o% nicht sicher unter 6o% einzustufen waren. Durch Mehrfachuntersuchungen gelang es, wie gesagt, zwei genetisch sichere Konduktorinnen schließlich mit eindeutig unter 6o% liegenden Werten zu identifizieren. Über ähnliche Fälle berichtete NILSSON (1962). Die Werte von 3 möglichen Konduktorinnen lagen mit 6o,5 %, 6o,5 % und 61 % knapp über der Grenze von 6o%. Da bei diesen Frauen die Bestimmungen mit den anderen Mangelplasmen eindeutig Werte unter 6o% ergaben, konnte hier dennoch eine sichere Aussage hinsichtlich der Heredität gemacht werden. Ähnlich ließ sich eine mögliche Konduktorin mit einer Faktor VIII-Aktivität von 74% durch die Ergebnisse mit den an-

deren Mangelplasmen, die über 8o% lagen, als normal einstufen. Es wurde bereits besprochen, daß diese Schwierigkeiten bei möglichen Konduktorinnen wohl auf dem jugendlichen Alter der betreffenden Mädchen von 6-14 Jahren beruhten.

Theoretisch kann man sich vorstellen, daß die immunologische Methode zur weiteren Aufklärung grenzwertiger Faktor VIII-Aktivitäten geeignet sei. Es wird zunächst mit einer Einstufen- oder Zweistufenmethode die biologische Faktor VIII-Aktivität im Plasma bestimmt. Dann wird die immunologisch erkennbare Faktor VIII-Menge mit heterologen Antikörpern gemessen und der Quotient aus biologischer Aktivität zu Antigenmenge berechnet.

Dabei zeigte sich bisher, daß bei sicheren Konduktorinnen der biologisch aktive Faktor VIII etwas weniger als 5o % der immunologisch erkennbaren Faktor VIII-Menge beträgt (ZIMMERMANN, 1971; MEYER, 1972; DENSON, 1973).

Steigt bei einer sicheren Konduktorin durch vorübergehende endogene oder exogene Einflüsse die biologische Faktor VIII-Aktivität über 6o% an, so könnte eine Diagnostik mit den biologischen Methoden nicht mehr sicher durchgeführt werden, wie es z.B. bei den Schwangeren der Fall ist. Würde nun aber auch die gemessene Antigenmenge proportional in einem solchen Fall ansteigen, so bliebe der Quotient aus biologischer Aktivität zu Antigenmenge konstant. Der Quotient wäre dann nur der genetischen Regulation unterworfen. Bei Untersuchung des Quotienten aus biologischer Aktivität zu Antigenmenge vor und nach körperlicher Anstrengung, Adrenalininfusion und einer größeren Operation hatte DENSON (1973) den postulierten proportionalen Anstieg beider genannten Größen mit geringen Abweichungen feststellen können und damit eine relative individuelle Konstanz des Quotienten nachgewiesen.

Dieses Phänomen läßt sich mit der in den Kapiteln über Syntheseort des Faktors VIII und die Pathophysiologie der Hämophilie A aufgestellten These vereinbaren, daß eine kurzfristige Aktivitätssteigerung des Faktors VIII durch Speicherentleerung in

der Milz unter Mitwirkung eines Aktivatorproteins ermöglicht wird. Die Speicher müßten dann die gleiche Zusammensetzung von Faktor VIII beinhalten wie sie auch im zirkulierenden Blut gemessen werden kann, so daß sich keine Änderung im Quotienten aus biologischer Faktor VIII-Aktivität und Faktor VIII-ähnlichem Antigen ergeben würde, wenn die Speicher entleert werden (s.auch Abb.6).

Leider haben die bisherigen Untersuchungen von Konduktorinnen mit immunologischen Methoden die oben skizzierten Erwartungen nicht voll befriedigen können. DENSON (1973) hatte 2 von 25 und ZIMMERMANN (1971) 3 von 18 sicheren Konduktorinnen nicht diagnostizieren können. Diese Frauen lagen bei der Bestimmung mit biologischen Methoden zudem ausgerechnet in dem kritischen Bereich von 6o-8o % Faktor VIII-Aktivität, in dem mit Hilfe der immunologischen Bestimmungen gerade eine eindeutige Differenz der Werte angestrebt werden soll. Man kann nur vermuten, daß hier Fehler bei der zugrunde liegenden biologischen Methode ursächlich waren, denn DENSON hatte mit einer Zweistufenmethode gearbeitet und ZIMMERMANN hatte mit einer Einstufenmethode im Vergleich zu anderen Untersuchern auffallend wenige sichere Konduktorinnen erkennen können. Immerhin konnten beide Autoren mehrere andere Frauen mit biologisch im kritischen Bereich von 6o-8o % gemessenen Faktor VIII-Werten immunologisch eindeutig als sichere Konduktorinnen erkennen.

Zusammenfassend mag über die Fähigkeit verschiedener Bestimmungsmethoden der Faktor VIII-Aktivität, sichere Konduktorinnen als solche zu erkennen, folgendes gesagt werden: an Hand der vorliegenden Ergebnisse konnten mit Zweistufenmethoden die am wenigsten befriedigenden Ergebnisse erzielt werden. Mit Einstufenmethoden und auch mit der in der vorliegenden Arbeit angewandten Methode ist es grundsätzlich möglich, bei geeigneter Technik bis zu 1oo% der sicheren Konduktorinnen zu erkennen. Unter exogenen und endogenen Einflüssen vorübergehender Art können allerdings grenzwertige Ergebnisse gemessen werden, wie sie auch bei jungen Mädchen etwa bis zum 2o.Lebensjahr be-

obachtet werden. Diese Fälle können in der Regel durch erneute Untersuchungen befriedigend abgeklärt werden. Man kann in solchen Fällen die weitere Abklärung auch mit immunologischen Methoden versuchen, ohne daß bisher bewiesen wäre, daß man mit diesen Methoden bessere Ergebnisse als mit Einstufenmethoden erzielen kann. Unbestritten ist jedoch die Bedeutung der immunologischen Methode zur Differenzierung der Hämophilie A und der von Willebrand'schen Erkrankung, was ja auch bei der Untersuchung von Konduktorinnen bedeutungsvoll sein kann.

Eine völlig sichere Aussage über die Konduktorinneneigenschaft einer Frau wird man, wenn überhaupt, nur mit Hilfe von Chromosomenanalysen und der Bestimmung der Menge von biologisch aktivem Faktor VIII-Protein machen können. Solange man diese Untersuchungen noch nicht durchführen kann, sind die hier beschriebenen Methoden der Faktor VIII-Messung hinreichend geeignet, befriedigende diagnostische Ergebnisse zu liefern.

5.2. Vergleich der verschiedenen angewandten Faktor VIII-Einstufenmethoden

Wie im Kapitel über die "eigenen Untersuchungen" im einzelnen dargestellt, wurden zwei Faktor VIII-Einstufenmethoden bei der Konduktorinnenuntersuchung angewandt. Bei der einen Methode wurde gealtertes menschliches Plasma als künstliches Faktor VIII-Mangelplasma verwendet, wobei Faktor V und IX durch gelagertes Rinderserum im Überschuß angeboten wurde. Die andere Methode verwandte als Mangelplasma das Plasma eines Hämophilen mit einer Faktor VIII-Aktivität unter 1% und statt des Rinderserums wurde als Faktor IX-Quelle menschliches Normalserum in Verdünnung 1+1 zugegeben. Das Test- oder Konduktorinnenplasma wurde ebenfalls 1+1 verdünnt, bei der Methode mit künstlichem Mangelplasma blieb das Testplasma dagegen unverdünnt. Mit beiden Methoden wurde je eine Untersuchung der Konduktorinnenplasmen sofort nach der Blutentnahme und nach Einfrieren der Plasmen bei -4o°C durchgeführt. Eine fünfte Vergleichsuntersuchung

wurde mit Mangelplasma eines Hämophilen, der Faktor VIII-Werte zwischen 1-2 % hatte, durchgeführt.

Die Unterschiede der Ergebnisse mit den beiden Methoden und auch vor und nach Einfrieren der Testplasmen waren nur gering. Die mittlere Abweichung aus allen 5 Bestimmungen bei jeder Konduktorin betrug 5,6 % (Standardabweichung). DAHLMANN (1967) hatte mit dieser Methode bei Benutzung ein und desselben Mangelplasmas eine mittlere Abweichung von 5% ermittelt. Die diagnostische Sicherheit bei Erkennung von sicheren Konduktorinnen lag zwischen 95,4 % und 1oo%, wobei auch der Wert von 95,4 % noch innerhalb der biologischen Fehlerbreite von 5% lag.

Mit Hämophiliemangelplasma I (Faktor VIII unter 1%) konnten alle sicheren Konduktorinnen diagnostiziert werden, was mit künstlichem Mangelplasma nicht erreicht wurde. Zudem lagen die Einzelwerte mit Hämophiliemangelplasma I signifikant niedriger als mit künstlichem Mangelplasma. Diese höhere Empfindlichkeit deş Hämophiliemangelplasmas läßt sich verständlicherweise besonders im niedrigen Faktor VIII-Bereich feststellen (s.Abb.14): Im Normalbereich zeigten sich noch gleiche Werte aus beiden Bestimmungen. Im Bereich zwischen 4o-6o% lagen die meisten Werte, die mit künstlichem Mangelplasma ermittelt wurden, höher als die entsprechenden Aktivitäten bei Bestimmung mit Hämophiliemangelplasma I, während im Faktor VIII-Bereich unter 4o% alle mit künstlichem Mangelplasma gewonnenen Werte höher lagen als die entsprechenden anderen. Mit künstlichem Mangelplasma konnten nur bei einer Konduktorin mit 18% ein Faktor VIII-Wert unter 2o% festgestellt werden, was bei insgesamt 8 Frauen mit Werten zwischen 1o-2o % Faktor VIII unter Verwendung des Hämophiliemangelplasmas I gelang. Die Ergebnisse der Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma II (Faktor VIII bei 1-2 %) waren unter den obengenannten Gesichtspunkten ebenfalls besser als die mit künstlichem Mangelplasma ermittelten Werte (s.Abb.17), waren aber dennoch ungünstiger als die mit Hämophiliemangelplasma I gewonnenen Ergebnisse.

Als Grund für diese Beobachtungen kann man verschiedene Ursachen in Betracht ziehen. Bei dem künstlichen Mangelplasma handelt es sich als Ausgangssubstanz um normales menschliches Plasma, in dem Faktor VIII in normaler Konzentration vorhanden ist. Wenn nun bei der Alterung Faktor VIII in biologisch aktiver Form zerstört wird, werden möglicherweise auch andere Proteine gestört. Man könnte dann das künstliche Mangelplasma nur noch mit Einschränkung als "biologisches System" bezeichnen. Zudem könnten sich bei der Alterung spezifische oder eher unspezifische Aktivatoren des Gerinnungssystems bilden, die den Gerinnungsablauf stören könnten.

Die Praxis der Faktor VIII-Untersuchung und auch die vorliegenden Ergebnisse der Konduktorinnenuntersuchungen zeigen, daß man mit der angewandten Methodik unter Verwendung von Hämophiliemangelplasma ausgezeichnete Ergebnisse auch im Bereich schwerer Hämophilien, also unter 1% Faktor VIII, erzielen kann. Bei der Konduktorinnenuntersuchung scheint eine deutlich höhere diagnostische Trefferquote erreichbar zu sein als mit Zweistufenmethoden. Das künstliche Mangelplasma mit dem zugehörigen Rinderserum hat seinen Platz vornehmlich in der Routineuntersuchung des Faktors VIII und wird sich hier angesichts der annähernd gleichwertigen Ergebnisse und den wesentlich einfacheren Beschaffungsmöglichkeiten sicherlich behaupten können.

Eine weitere methodische Frage war der Einfluß des Einfrierens auf den Faktor VIII-Gehalt des Plasmas der Konduktorinnen. Die Plasmen waren bis zu einem halben Jahr bei -4o°C in Portionen von o,5 ml eingefroren und wurden dann gemeinsam an einem Tag untersucht, wobei sie je nach Bedarf nacheinander aufgetaut wurden. Als Normalwerte dienten ebenfalls eingefrorene Plasmen von gesunden männlichen Normalpersonen.

Es ergaben sich für die Bestimmungen mit künstlichem Mangel-

plasma bei 78 als sicher erkannten Konduktorinnen im Mittel um 3% niedrigere Faktor VIII-Werte nach Einfrieren als bei sofortiger Bestimmung. Umgekehrt zeigten die Faktor VIII-Werte bei Bestimmung mit Hämophiliemangelplasma I nach Einfrieren im Durchschnitt um o,8 % höhere Werte als bei sofortiger Bestimmung. Beide Unterschiede sind nicht signifikant, so daß der Schluß erlaubt ist, daß der Einfluß des Einfrierens auf den Faktor VIII-Gehalt von Konduktorinnenplasmen nicht zum Tragen kommt, sofern man auch die entsprechenden Normalplasmen einfriert. Diese Voraussetzung muß allerdings beachtet werden: In einer ausführlichen Testserie hatte nämlich PRESTON (1967) bereits festgestellt, daß der Faktor VIII-Verlust beim Einfrieren von verschiedenen Plasmen bei Temperaturen von -4o°C bei gleicher Behandlung der Plasmen proportional gleich groß ist, und daß dabei die Dauer des eingefrorenen Zustands kaum eine Rolle spielt. So setzte er zwar für sein Institut eine Frist von 6 Monaten für die Aufbewahrung von Faktor VIII-Konzentraten, hielt aber eine Aufbewahrungsdauer von ein bis zwei Jahren ebenfalls für unbedenklich.

Entscheidend für den beobachteten Faktor VIII-Verlust ist nach PRESTON der Prozeß des Einfrierens und Auftauens an sich, wobei dessen Geschwindigkeit keine besondere Bedeutung haben soll. PRESTON fand nach 3 Wochen einen absoluten Faktor VIII-Abfall von 16-25 %. RAPAPORT (196o b) hat 2o% Abfall in frisch eingefrorenem Plasma und PERKINS (1962) 1o% Verlust nach 2 Monaten gemessen.

Setzt man also einen Faktor VIII-Verlust von 1o-25 % beim Einfrieren voraus, so kann aus den in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnissen bei Konduktorinnen geschlossen werden, daß hier der Faktor VIII-Verlust proportional des Verlustes in den Plasmen der Normalpersonen vor sich geht. Es handelt sich also um einen Verlust von 1o-25 % des Ausgangswertes und nicht der Norm, der bei verschiedenen Plasmen proportional verläuft. Insofern erscheint das Einfrieren von beliebigen Testplasmen zur Untersuchung des Faktors VIII erlaubt, wenn

man auch die Bezugsgröße, also den Normalwert von 1oo % in der gleichen Weise behandelt.

Man wird sich immer entscheiden müssen, ob man als Unsicherheitsfaktor bei der Faktor VIII-Bestimmung die bekannten Tagesschwankungen der Einzelbestimmungen durch verschiedene Untersucher und verschiedene Mangelplasmen in Kauf nimmt oder ob man den Abfall der Faktor VIII-Aktivität durch Einfrieren hinnehmen will. Es scheint so, als wäre der Aktivitätsverlust beim Einfrieren kalkulierbar und durch Einfrieren der entsprechenden Normalwerte sogar ausgleichbar.

In diesem Zusammenhang muß das Problem der "Normalwerte" behandelt werden. Bei der sofortigen Bestimmung der Konduktorinnenplasmen wurde jeweils das Plasma von fünf Normalpersonen gepoolt und als 1oo %-Wert gesetzt. Bei der Untersuchung der eingefrorenen Plasmen wurde das eingefrorene Plasma von 1o Normalpersonen gepoolt und als 1oo %-Wert gesetzt. Geht man davon aus, daß der Faktor VIII-Gehalt bei Normalen, wie bereits beschrieben, maximal 6o-2oo % beträgt und daß das Gros zwischen 8o-12o % liegt, so kann man ausrechnen, daß bei einem Pool von 5 oder 1o Personen jeweils ein anderer "Normalwert" gefunden wird. Zwar dürfte die Schwankungsbreite mit zunehmender Personenzahl geringer werden; man muß aber davon ausgehen, daß allein in der Auswahl dieser Personen ein relativ großer Unsicherheitsfaktor für die Bestimmung des Faktor VIII-Gehalts von Konduktorinnen liegt.

Sicherlich ist die gefundene Differenz zwischen den Einzelbestimmungen und den Gruppenbestimmungen bei den gleichen Konduktorinnen zu einem großen Teil auf diesen Unsicherheitsfaktor zurückzuführen. Es wäre erfreulich, wenn es mit Verbesserung der Einfriertechniken möglich würde, durch Einfrieren großer Pools von Normalplasmen standardisierte "Normalplasmen" für die Faktor VIII-Bestimmung herzustellen. Vorläufig kann man lediglich die Anzahl der gepoolten Normalplasmen so groß wie möglich wählen.

5.3. Blutungsanamnese und andere Hämostaseparameter bei Konduktorinnen

Theoretisch kann man bei Konduktorinnen der Hämophilie A nicht mit einer auffallenden Blutungsneigung rechnen. Angaben einer Frau über eine besondere Blutungsneigung weisen möglicherweise auf eine andere, vielleicht erworbene hämorrhagische Diathese hin. Andererseits muß man auch bedenken, daß Konduktorinnen Blutungen aller Art mit besonderem Argwohn betrachten, die anderen Personen vielleicht gar nicht auffallen würden. Insofern sind Angaben über abnorme Blutungen letztlich Ermessensfragen der Patienten und nicht objektivierbar.

29 der 57 genetisch sicheren Konduktorinnen gaben auffällige Hämatome, Nasenbluten, verstärkte Menses oder starke Nachblutungen nach Operationen, Zahnextraktionen und Geburten an (s. Tab.12). Unter den wahrscheinlichen Konduktorinnen gaben 5 der 12 Frauen mit Faktor VIII-Werten unter 6o% abnorme Blutungsneigungen an, während nur 2 der 9 Frauen mit normalen Faktor VIII-Werten solche Angaben machten (s.Tab.13). Bei den möglichen Konduktorinnen gaben 7 der 24 Frauen mit pathologischen Faktor VIII-Werten und 5 der 17 Frauen mit normalen Faktor VIII-Werten Blutungsneigungen an (s.Tab.14). Man kann dieses Kriterium zur Diagnostik kaum verwenden, wenn auch bemerkt werden muß, daß besonders die Frauen über Blutungsneigungen klagten, die Faktor VIII-Werte unter 3o% hatten. Andererseits klagten von den möglichen Konduktorinnen auch viele Frauen mit normalen Faktor VIII-Werten über Blutungsneigungen.

Zur groben Differenzierung der Konduktorinnen der Hämophilie A gegenüber der von Willebrand'schen Erkrankung wurden die Blutungszeit und der Saugglockentest durchgeführt. Obwohl aus der Anamnese kein Anhalt für eine von Willebrand'sche Erkrankung erhoben werden konnte und die männlichen hämophilen Verwandten in den allermeisten Fällen im Institut als Hämophile in Behandlung waren, wurden sowohl verlängerte Blutungszeiten wie auch vermehrte Petechienbildung bei wenigen Frauen beobachtet. Es bleibt bei diesen Frauen trotz der genetischen Abklä-

rung eine gewisse Unsicherheit. Schließlich besteht auch immer die Möglichkeit, daß neben der Konduktorinneneigenschaft erworbene hämorrhagische Diathesen z.B. durch Tabletteneinnahme vorliegen. Wie die Tabellen 12-14 zeigen, ergaben sich bei mehrmaligen Untersuchungen derselben Frauen ganz abweichende Ergebnisse in den Blutungszeiten, so daß es sicher nicht erlaubt ist, aus pathologischen Werten endgültige Schlüsse zu ziehen. Eine eindeutige Abklärung einer von Willebrand'schen Erkrankung hätte mit immunologischen Methoden herbeigeführt werden müssen, doch hätte das den Rahmen dieser Arbeit gesprengt.

Im Thrombelastogramm konnte man bei pathologischen Faktor VIII-Werten durchaus gering verlängerte r- oder K-Zeiten erwarten. Wie die Abbildungen 39-41 zeigen, ließ sich nur zwischen Faktor VIII und den entsprechenden K-Zeiten eine leichte Korrelation ablesen, bei der r-Zeit war keine eindeutige Verlängerung bei pathologischen Faktor VIII-Werten feststellbar. Als Kriterium zur zusätzlichen Abklärung der Konduktorinneneigenschaft einer Frau ist das Thrombelastogramm sicherlich nicht geeignet.

Als weiterer Parameter für den verzögerten Gerinnungsablauf bei Faktor VIII-Mangel wurde der Prothrombinverbrauch mit Hilfe der Bestimmung des Restprothrombins im Serum gemessen. Dabei erwiesen sich die Restprothrombinmengen bei 22 von 71 als sicher erkannten Konduktorinnen als pathologisch. Allerdings hatten auch einige Frauen mit normalen Faktor VIII-Werten vermehrtes Restprothrombin im Serum (s.Abb.38). Insgesamt zeigte sich mit abnehmender Faktor VIII-Menge eine zunehmende Tendenz zu pathologischen Restprothrombinwerten. Dies entspricht den Beobachtungen bei Hämophilen (EGLI, 1968; WINCKELMANN, 1969) und bei anderen Konduktorinnenuntersuchungen (NILSSON, 1959, 1962; BIGGS, 1962). Man darf somit sagen, daß ein pathologisch niedriger Prothrombinverbrauch ein deutlicher Hinweis auf die Konduktorinneneigenschaft einer Frau sein kann.

Um eventuelle kombinierte Störungen von Faktor V und Faktor VIII zu erkennen, wurde bei allen Konduktorinnen der Faktor

V-Gehalt im Plasma bestimmt. Wie Abbildung 42 zeigt, ergaben sich keine pathologischen Werte: das Gros lag zwischen 7o und 11o% und nur bei 11 sicheren Konduktorinnen ergaben sich Werte zwischen 5o-7o %. NILSSON (1961) hatte bei Hämophilen ähnliche Ergebnisse mit Faktor V-Werten zwischen 5o-22o % ermittelt. Der Faktor V spielt also erwartungsgemäß für die Diagnostik der Konduktorinnen keine Rolle. Auch konnten keine eindeutigen kombinierten Störungen der Faktoren V und VIII bei den untersuchten Konduktorinnen nachgewiesen werden, wenn man von den wenigen Werten zwischen 5o-7o % Faktor V bei sicheren Konduktorinnen absieht.

Die Bestimmungen des Prothrombins im Plasma ergaben bei den Konduktorinnen die erwarteten normalen Werte (s.Abb.43).

5.4. Exogene und endogene Beeinflussungen der Faktor VIII-Aktivität

Es soll nun diskutiert werden, was eingangs zu dem Thema der Beeinflussung des Faktor VIII-Spiegels auf Grund der Arbeiten anderer Autoren geschrieben wurde und was zu den einzelnen Punkten hier untersucht werden konnte. Es seien insbesondere die Faktoren Menopause, Antikonzeptiva und Schwangerschaft sowie die Themen "Stress" und Alter erwähnt.

Die meisten Untersucher hatten vorwiegend mit Einstufenmethoden meistens erhebliche Erhöhungen der Faktor VIII-Werte bei Frauen in der Menopause festgestellt (s.Tab.4). Die Werte sollen nach NILSSON (1959) und NORÉN (1972) sogar um 4o% über denen anderer Frauen liegen.

Wie aus Tabelle 21 zu entnehmen ist, ergab sich bei den untersuchten 8 sicheren Konduktorinnen in der Menopause bei den Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I ein mittlerer Faktor VIII-Wert von 5o,18 %. Bei 44 Frauen im fertilen Alter lag der entsprechende Wert bei 41,13 %. Die Differenz betrug also absolut 9%. Dies entspricht einer relativen Erhöhung der Werte

bei Frauen in der Menopause von 22%, bezogen auf die 41,13 % der anderen Frauen. Zwischen den in Tabelle 21 aufgeführten Mittelwerten der 5 Bestimmungen bei Frauen in der Menopause und der Frauen im fertilen Alter ergibt sich sogar ein signifikanter Unterschied mit < 5%.

So konnte die Beobachtung der anderen Autoren bestätigt werden, wenn auch das Ausmaß der Erhöhung geringer ist. Dies mag daran liegen, daß einige Frauen in der Menopause bei den vorliegenden Untersuchungen auffallend niedrige Faktor VIII-Werte hatten, wie ein Blick auf Abbildung 2o zeigt. Je eine Frau in der Menopause hatte sogar Werte unter 15% und 35%. Dadurch, daß die anderen 6 Frauen deutlich erhöhte Werte hatten, kommt der oben genannte Mittelwert dennoch zustande. Solch extrem niedrige Faktor VIII-Werte bei Frauen in der Menopause kann man zunächst nur schwer mit der Beobachtung in Einklang bringen, daß die Faktor VIII-Werte in der Menopause generell signifikant höher liegen als bei Frauen im fertilen Alter. Falls man nicht diese Werte als Folge unbekannter Einflüsse oder als unbekannte Sonderformen der Hämophilie erklären will, liegt der Schluß nahe, daß die nach der Menopause beobachtete Faktor VIII-Erhöhung immer nur prozentual vom Ausgangswert erfolgt. Aus physiologischer Sicht wäre ein solches Verhalten des Faktors VIII im Alter plausibel. So würde eine Frau mit dem Ausgangswert 2o% auf nur 24% im Faktor VIII-Spiegel steigen, während er bei einer Frau mit 6o% auf 73,5 % und mit 1oo% auf 122% ansteigen würde. Insofern sind die vorliegenden niedrigen Werte bei Frauen in der Menopause nicht verwunderlich, denn sie entsprechen der Verteilung bei anderen Konduktorinnen.

Ob man nun diese Beobachtung umkehren darf und bei der Diagnostik von möglichen Konduktorinnen 22% vom gefundenen Faktor VIII-Wert abziehen darf, sofern sich die Frau bereits in der Menopause befindet, kann nur zur Diskussion gestellt werden. Sicher ist der Wert von 22% nur ein Durchschnittswert. Außerdem wird es selten vorkommen, daß eine Frau, die keine Kin-

der mehr bekommen kann, ihre Konduktorinneneigenschaft untersuchen lassen möchte.

Bei den vorliegenden Untersuchungen ließen sich alle Frauen in der Menopause als sichere Konduktorinnen diagnostizieren, wenn man diesen Abzug von 22% vornehmen würde, also die diagnostische Grenze für sie von 6o% auf 73,5 % anheben würde.

So spricht vieles für die Theorie, daß die Faktor VIII-Aktivität bei Frauen nach der Menopause und speziell bei Konduktorinnen der Hämophilie um ca. 22% des Ausgangswertes im fertilen Alter ansteigt. Eine Untersuchung dieser Frage an einem größeren Kollektiv und möglichst prospektiv könnte dieses Problem endgültig klären helfen.

Kontroverser als die Erhöhung des Faktor VIII-Spiegels in der Menopause wird der Einfluß oraler Antikonzeptiva beurteilt. Auch die Befunde einiger Autoren, die eine Erhöhung der Faktor VIII-Werte fanden, und auf die fehlgeschlagenen Versuche zur Erhöhung des Faktor VIII-Spiegels besonders bei hämophilen Knaben, wurde schon eingegangen. Man müßte daraus schließen, daß die Wirkung oraler Antikonzeptiva in Bezug auf den Faktor VIII eben nur bei Frauen eintritt.

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen muß das bezweifelt werden. Bei 26 sicheren Konduktorinnen im fertilen Alter ohne und 22 mit Antikonzeptiva konnte nachgewiesen werden, daß nahezu die gleichen Werte vorlagen. Weder im Mittel noch in der Verteilung der Einzelwerte ergab sich zwischen diesen beiden Gruppen ein Unterschied. Wie Tabelle 21 zeigt, hatten die Frauen mit Antikonzeptiva sogar um 1-3 % niedrigere Werte als solche, die keine Antikonzeptiva einnahmen. Auch in Abbildung 2o läßt sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen entdecken.

Auf Grund dieser eindeutigen Ergebnisse muß ein Einfluß von Antikonzeptiva auf die Höhe des Faktor VIII-Spiegels von sicheren Konduktorinnen als unwahrscheinlich angesehen werden. Dieses Ergebnis ist für die Praxis der Konduktorinnendiagnostik

sehr erfreulich; denn bisher wurde den Frauen vielfach geraten, für etwa drei Monate die Antikonzeptiva nicht einzunehmen, um dann erst den Faktor VIII-Gehalt des Plasmas zu bestimmen. Da aber diese Frauen gerade deshalb zur Untersuchung kamen, weil sie wissen wollten, ob sie Konduktorinnen sind und damit möglicherweise hämophile Söhne bekommen werden, war mit dem Aussetzen der Antikonzeptiva immer die Gefahr einer unerwünschten Schwangerschaft gegeben.

Bei Schwangeren ergab sich übereinstimmend mit den erwähnten Angaben in der Literatur ein deutlicher Anstieg der Faktor VIII-Werte im Vergleich zu den Faktor VIII-Werten vor der Schwangerschaft. PRESTON (1964) und GUGLER (1965) hatten den Anstieg mit 5o% angegeben, ausgehend von einem Normalwert bei 1oo%. Bei den vorliegenden Untersuchungen ergab sich bei drei zunächst als sicher identifizierten Konduktorinnen eine Verdoppelung der Faktor VIII-Werte unter der Schwangerschaft (s.Tab.25).

Man wird demnach davon ausgehen dürfen, daß die Faktor VIII-Aktivität unter der Schwangerschaft relativ um 5o-1oo % ansteigt. Somit wird eine Diagnostik von Konduktorinnen in der Schwangerschaft fast unmöglich sein. Denn es muß bezweifelt werden, ob man ohne weiteres von den ermittelten Faktor VIII-Werten in der Schwangerschaft ein Drittel bis die Hälfte abziehen darf, um den ursprünglichen Faktor VIII-Spiegel der untersuchten Frau zu berechnen. Ein solches Vorgehen ist sicher nicht zu rechtfertigen, da der Aktivitätsanstieg des Faktors VIII in der Schwangerschaft große individuelle Unterschiede aufweist, was auch aus den vorliegenden Werten hervorgeht. Gerade in diesem Zusammenhang muß bedacht werden, daß die Stellung der Diagnose "sichere Konduktorin" schwerwiegende Folgen für die betreffende Frau haben kann und daß die Konsequenzen aus einer letztlich nicht mit Sicherheit zu verantwortenden Diagnose vielleicht die Abtreibung eines völlig gesunden Kindes sein kann. Ob bei Konduktorinnen der Hämophilie angesichts der immer gegebenen Chance von 5o%, ein gesundes Kind, und von nur je 25%, eine Konduktorin oder einen hämophilen Sohn zur Welt zu bringen,

überhaupt eine eugenische Indikation zur Abtreibung gegeben ist, muß darüber hinaus bezweifelt werden.

Bei den vorliegenden Untersuchungen zeigten die Faktor VIII-Werte der sicheren Konduktorinnen eine leicht abfallende Tendenz etwa nach dem 2o.Lebensjahr und dann wieder einen Anstieg nach dem 4o.Lebensjahr (s.Abb.36). Für die 4- bis 19-jährigen mit Werten unter 6o% errechnete sich ein Mittelwert von 44,9%, für die 2o- bis 39-jährigen ein Wert von 39,1 % und im Alter von 4o-62 Jahren ergaben sich 46,o %. Dabei war der Unterschied der älteren Frauen zu denen in den mittleren Jahren signifikant.

Dieses bestätigt die Ergebnisse URSELMANNS (1972), der ähnliches bei Normalpersonen feststellte, was allerdings aus den vorliegenden Ergebnissen bei Frauen mit Normalwerten nicht ablesbar ist. Der Anstieg der Faktor VIII-Werte bei Frauen jenseits des 4o.Lebensjahres wird auch von anderen Autoren bestätigt.

Man darf wohl davon ausgehen, daß die gefundenen Faktor VIII-Schwankungen bei Frauen in Abhängigkeit vom Alter hormonelle Ursachen haben. So liegen die erniedrigten Werte genau in der fertilen Phase der Frauen.

Zwei mögliche Konduktorinnen erlitten einen Kollaps bei der Blutentnahme. Die erste von ihnen hatte dabei einen Faktor VIII-Wert von 1o2,5 %, bei einer späteren Blutabnahme jedoch einen Wert von 79%, obwohl sie dann schwanger war. Die zweite Frau hatte einen Wert von 152,5 %, der weit über allen anderen gemessenen Faktor VIII-Werten lag. Offenbar ist der Faktor VIII-Anstieg nach Kollaps höher als der während einer Schwangerschaft, wie das erste Beispiel zeigt. Bei dieser Frau liegt der sonst übliche Wert möglicherweise im pathologischen Bereich. Ebenso weist das zweite Beispiel auf eine deutliche Erhöhung des Faktor VIII-Gehaltes im Plasma durch Kollaps hin.

Auch in diesem Zusammenhang erscheint es wieder zweifelhaft, höhere Faktor VIII-Werte als 12o% bei Frauen noch als "normal" anzusehen. Es muß zumindest diskutiert werden, ob hier nicht Faktoren wie Stress, Kollaps oder Aufregung eine entscheidende Rolle spielen.

Auch bei einer sicheren Konduktorin (Nr.54 in Tab.12) konnte der Einfluß eines Kollapses bei zwei Untersuchungen beobachtet werden. Nach dem Kollaps lag der Faktor VIII bei 69,5 %, bei einer 2.Untersuchung ohne Kollaps bei 54%. Nimmt man das Mittel aus allen 5 Bestimmungen, so ergibt sich unter dem Einfluß des Kollaps sogar 76,4 %, eine Zahl, bei der man das Mädchen kaum für eine Konduktorin gehalten hätte.

Es liegt ein großer Unsicherheitsfaktor der Konduktorinnendiagnostik in Einflüssen wie Kollaps, vorheriger Aufregung und Stress oder schwerer Arbeit. Bleiben diese oder andere Ursachen für eine Faktor VIII-Erhöhung - wie sie eingangs beschrieben wurden - (s.Tab.4-7) dem Untersucher verborgen, so kann die Überträgerinneneigenschaft einer möglichen Konduktorin übersehen werden. Es sollte sich daraus das Postulat ergeben, daß eine zweite Blutabnahme zur Konduktorinnendiagnostik immer dann notwendig wird, falls das erste Ergebnis normale Faktor VIII-Werte geliefert hat, und daß die betreffenden Frauen rechtzeitig vor der Untersuchung auf die genannten Einflüsse aufmerksam gemacht werden.

5.5. Genetik von Konduktorinnen der Hämophilie A

Es soll nun geklärt werden, inwieweit sich aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen Rückschlüsse auf die Genetik der Hämophilie und speziell der Konduktorinnen dieser Krankheit ergeben. In den zuvor angestellten Überlegungen zur Vererbung konnten einige Probleme nicht endgültig gelöst werden: Welchen Einfluß hat der in dem X-Chromosom liegende Genlocus auf die tatsächliche Faktor VIII-Aktivität? Kann die Lyon-Hypothese

aufrechterhalten werden? Besteht zwischen sicheren und wahrscheinlichen Konduktorinnen tatsächlich ein Unterschied? Beträgt die Chance einer möglichen Konduktorin tatsächlich 5o%, die Krankheit zu übertragen? An welcher Stelle der Vererbungskette findet die Mutation statt?

Nach den vorliegenden Untersuchungen und in Übereinstimmung mit einigen anderen Autoren konnte festgestellt werden, daß alle genetisch sicheren Konduktorinnen Faktor VIII-Werte im pathologischen Bereich unter 6o% hatten. Als Voraussetzung für alle weiteren Überlegungen muß akzeptiert werden, daß dieses Ergebnis umgekehrt werden darf in den Satz: Alle Frauen mit Faktor VIII-Werten unter 6o% und direkten verwandtschaftlichen Beziehungen zu einem Hämophilen entsprechend dem Erbmuster der Hämophilie, sind Überträgerinnen der Krankheit.

Es wurden bereits einige seltene Faktoren genannt, die eine artifizielle Erniedrigung des Faktor VIII-Spiegels bewirken können (s.Tab.7). Sie müssen selbstverständlich ausgeschlossen werden.

Nach der Lyon-Hypothese muß man bei sicheren Konduktorinnen einen halb so großen Faktor VIII-Gehalt im Plasma erwarten wie bei normalen Frauen. Der Faktor VIII-Spiegel normaler Frauen liegt bei 9o-95 % im Mittel, der erwartete Wert für Konduktorinnen wäre demnach 45-47,5 %. So fand sich bei gesunden Frauen auch ein mittlerer Faktor VIII-Gehalt von 93,4 %. Dagegen lag der Mittelwert für 85 als sicher erkannte Konduktorinnen nur bei 4o,9 %, ein Wert, der auch von anderen Autoren bestätigt wurde, die mit Einstufenmethoden im Mittel 42% fanden.

Für diese Abweichung vom theoretischen Wert gibt es keine eindeutige Erklärung. Ein Versuch zur Lösung des Widerspruchs könnte auf folgende Weise überlegt werden: Läßt man aus der Berechnung der Mittelwerte die Ergebnisse über 12o% Faktor VIII heraus, da sie wahrscheinlich durch psychische oder sonstige Ursachen bedingt sind, so ergibt sich als normaler Fak-

tor VIII-Mittelwert bei Frauen 9o,5 %. Damit wäre schon eine gewisse Annäherung der Werte an das Postulat der Lyon-Hypothese erreicht.

Es stellt sich bei der Lyon-Hypothese noch eine weitere Frage: wie kann man die relativ hohe Zahl von Frauen erklären, deren Faktor VIII-Aktivität unter 25% lag? Wie Abbildung 35 zeigt, stören diese Frauen auch die Normalverteilung, so daß man fast einen Nebengipfel zu erkennen glaubt. Nach der Lyon-Hypothese müßte bei Frauen mit solch extrem niedrigen Werten ein massives Übergewicht jener Zellen bestehen, deren gesundes X-Chromosom inaktiviert ist. Solche Fälle dürften eigentlich wesentlich seltener vorkommen, als sie gefunden werden, da die Verteilung des Zellmosaiks den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit entsprechen soll.

Aus diesen Gründen liegt die Vermutung nahe, daß Faktor VIII-Werte etwa unter 25% bei sicheren Konduktorinnen nicht nur durch das Zellmosaik gemäß der Lyon-Hypothese zustande kommen, sondern daß hier noch andere, bisher unbekannte Ursachen eine Rolle spielen. Es könnte vielleicht trotz aller Vorbehalte in diesen Fällen die Existenz eines Faktor VIII-Inhibitors diskutiert werden, wie sie die SEEGERS'sche Schule postuliert. Andererseits mag in diesen Fällen auch einfach ein stärkeres Durchsetzungsvermögen des kranken X-Chromosoms gegenüber dem gesunden X-Chromosom vorliegen.

Immerhin ist es beachtlich, daß der mittlere Faktor VIII-Wert bei sicheren Konduktorinnen bei 43,5 % liegen würde, läßt man die Werte der Frauen mit einer Faktor VIII-Aktivität unter 25% aus der Berechnung der Mittelwerte heraus. Der Wert von 43,5 % stimmt mit dem nach der Lyon-Hypothese zu erwartenden Wert von 45,25 % recht gut überein. Die Differenz läge innerhalb der gefundenen Fehlerbreite von im Durchschnitt 3,1 %.

Insgesamt scheint aber keine Erklärung der Faktor VIII-Werte bei sicheren Konduktorinnen ohne die Lyon-Hypothese möglich zu sein. Wie anders könnte man Werte von 2o-6o % erklären,

wenn nicht durch eine "Arbeitsteilung" zwischen kranken und gesunden X-Chromosomen, wie sie in der Lyon-Hypothese besonders in der Modifikation von RUSSEL (1963) zum Ausdruck kommt.

Das Bild vervollständigt sich besonders dann, wenn man neben dem Zellmosaik ein zentrales Regulationszentrum für den Faktor VIII-Spiegel in der beschriebenen Weise postuliert. Dieses Zentrum würde dann falsch gebildeten von biologisch aktivem Faktor VIII nicht unterscheiden können und die Summe von falschem und echtem Faktor VIII auf den individuellen Sollwert einstellen. Den prozentualen Anteil an diesem Sollwert bestimmt dann gemäß der Lyon-Hypothese das Zellmosaik.

Die wahrscheinliche Konduktorin ist dadurch definiert, daß sie einen hämophilen Sohn hat, ohne daß in der Familie die Hämophilie bekannt gewesen wäre. Nun stellt sich die Frage, ob alle wahrscheinlichen Konduktorinnen nicht in Wahrheit sichere Konduktorinnen sind und damit bereits in ihrem eigenen Chromosomensatz das kranke X-Chromosom beherbergen. Es wurde bereits erwähnt, daß BITTER (1963) die Mutation in dem X-Chromosom der männlichen Samenzelle lokalisierte und NILSSON (1966) bei allen von ihr untersuchten wahrscheinlichen Konduktorinnen Faktor VIII-Werte unter 60% fand.

Dies konnte in den vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden, vielmehr ergaben sich, wie Abbildung 23 zeigt, zwei Gruppen wahrscheinlicher Konduktorinnen, die sich deutlich unterscheiden ließen: eine Gruppe mit einem mittleren Faktor VIII-Wert von 38,9 % bei 13 Frauen und eine andere Gruppe von 9 Frauen mit einem Mittelwert von 95,9 % Faktor VIII. Rund die Hälfte der wahrscheinlichen Konduktorinnen sind also als sichere Konduktorinnen anzusehen und etwa die andere Hälfte darf genetisch als gesund bezeichnet werden. Daß hier nicht exakt die Hälfte gefunden wurde, sondern ein Verhältnis 4:3,liegt wohl an dem relativ kleinen Kollektiv von 21 Frauen dieser Kategorie.

Zunächst soll eine genetische Erklärung für die wahrscheinlichen Konduktorinnen diskutiert werden, die normale Faktor VIII-Werte aufweisen, und somit unter der eingangs gestellten Bedingung genetisch zwei gesunde X-Chromosomen besitzen. Hier muß die Mutation auf X-Chromosomen der Stammzellen oder deren Teilungsprodukten bis hin zu den Eizellen gesucht werden. Denn ein Einfluß von Seiten der Eltern oder des Ehegatten der wahrscheinlichen Konduktorin ist ausgeschlossen.

Nun stellt sich die Frage, ob alle Stammzellen dieser Frau von der Mutation betroffen sind, oder ob es gesunde und kranke gibt, oder ob eventuell nur eine Zellpopulation betroffen ist. Dies ließe sich rechnerisch aus der Anzahl gesunder und kranker Söhne eines großen Kollektivs solcher Frauen nachweisen. Immerhin ergab sich bei den vorliegenden Untersuchungen ein Hinweis darauf, daß durch eine solche Mutation mehrere Eizellen betroffen werden können: Die in Tabelle 13 mit Nr.61 bezeichnete wahrscheinliche Konduktorin, Z.H., hat einen normalen Faktor VIII-Gehalt im Plasma von 98,5 %. Zwei Söhne sind gesund, ein Sohn ist Hämophiler. Eine ihrer drei Töchter wurde auch untersucht und weist einen pathologischen Faktor VIII-Spiegel von 41,5 % auf. Sie ist in Tabelle 14 unter der Nummer 62 aufgeführt.

Es erweist sich damit die Vorsicht als berechtigt, die geboten ist, wenn man eine Frau, die zwei hämophile Söhne oder einen hämophilen Sohn und eine sichere Konduktorin als Tochter hat, zu den genetisch sicheren Konduktorinnen zählt. Insofern wird es wohl unter sehr großen Kollektiven nicht möglich sein, bei allen sicheren Konduktorinnen erniedrigte Faktor VIII-Werte zu finden, falls man die Definition der sicheren Konduktorin so beibehält, wie sie in Kapitel 2.1. gegeben wurde. Denn Frauen, deren Kinder die hämophile Erbanlage manifestieren, müssen selber nicht in jedem Fall erniedrigte Faktor VIII-Werte aufweisen, weil eine Mutation nicht ihre somatischen Zellen, wohl aber ihre Geschlechtszellen betroffen haben kann.

Es bleibt dahingestellt, ob bei einer solchen Frau nur einige Stammzellen betroffen sind oder alle. Wäre letzteres der Fall, so müßte man diese Frau trotzdem als sichere Überträgerin der Hämophilie einschätzen, wenn auch nicht als sichere Konduktorin im üblichen Sinne, bei der man von einem kranken X-Chromosom in allen Körperzellen ausgeht.

Es gibt demnach berechtigte Gründe zu der Aussage, daß die Mutation zur Hämophilie in einer oder in mehreren Stammzellen der wahrscheinlichen Konduktorinnen stattfindet, die ansonsten einen gesunden Chromosomensatz haben.

Zu den übrigen wahrscheinlichen Konduktorinnen, bei denen der Faktor VIII-Spiegel unter 6o% lag, darf gesagt werden, daß sie das kranke X-Chromosom geerbt haben müssen. Ob es sich hier um die von BITTER (1963) postulierte Mutation in den männlichen Samenzellen ihres Vaters oder um eine Mutation in dem oben beschriebenen Sinne bei ihrer Mutter handelt, kann nicht entschieden werden. Es spricht aber auch viel für die Annahme, daß es sich dabei um ein "skipping" des Gens bei weiblichen Familienangehörigen handelt, wie es schon über viele Generationen beobachtet wurde (NILSSON, 1966), bis plötzlich wieder ein hämophiler Knabe geboren wurde.

Aus eigener Erfahrung konnten wir feststellen, daß die allermeisten Frauen Aussagen über weiter zurückliegende Generationen als die ihrer Großeltern nicht machen konnten. Hinzukommt, daß früher die Diagnose einer Hämophilie bei einem plötzlich verstorbenen Kind nur selten gestellt wurde.

Als weitere genetische Frage interessieren die möglichen Konduktorinnen und deren tatsächliche Chance, die Hämophilie zu übertragen; beträgt doch die genetisch berechenbare Chance 5o%.

Bei den vorliegenden Untersuchungen ergab sich, daß 24 von 4o möglichen Konduktorinnen als sichere Konduktorinnen mit Faktor VIII-Werten unter 6o% eingestuft werden konnten. Nur 16 mögli-

che Konduktorinnen wiesen normale Faktor VIII-Werte auf und können daher nicht als Überträgerinnen der Krankheit angesehen werden. Das entspricht einem Verhältnis von 6:4. Das gleiche Ergebnis erhält man, wenn man nur die möglichen Konduktorinnen berücksichtigt, deren Mutter eine sichere Konduktorin ist, wie bereits an früherer Stelle berechnet wurde.

Offenbar gibt es ein Übergewicht der möglichen Konduktorinnen, die tatsächlich die Krankheit übertragen. Als Erklärung kann man hier entweder ein stärkeres Durchsetzungsvermögen des kranken X-Chromosoms bei der Entstehung der entsprechenden Eizellen vermuten, oder es handelt sich um einen Zufall auf Grund des relativ kleinen Kollektivs.

Bei 32 möglichen Konduktorinnen hat NILSSON (1962) 16 als Überträgerinnen und 16 als gesunde Frauen einstufen können, was dem genetischen Postulat von 5o% Chance, gesund zu sein, entsprach. GUGLER (1965) fand dagegen bei 12 von 18 möglichen Konduktorinnen sicher pathologische Werte, was sogar einem Verhältnis von 2:1 der Überträgerinnen zu den Nichtüberträgerinnen entspricht. Dagegen hatte KERR (1966) von 43 möglichen Konduktorinnen 17 als sichere identifiziert. In einer 1966 veröffentlichten Erweiterung ihrer Untersuchungen konnte NILSSON 29 von 56 möglichen Konduktorinnen als sichere Überträgerinnen erkennen, was einem Prozentsatz von 52% entspricht.

So kann die Frage einer Überträgerchance einer möglichen Konduktorin nicht vollständig geklärt werden. Immerhin muß der Verdacht auf ein gewisses größeres Durchsetzungsvermögen des kranken X-Chromosoms geäußert werden.

Abschließend sei noch auf die Frage nach ähnlichen Faktor VIII-Werten bei Verwandten 1.Grades besprochen. Es konnte festgestellt werden, daß weder zwischen Müttern und Töchtern noch zwischen Schwestern eine Korrelation der Faktor VIII-Aktivität im Plasma gefunden wurde, von denen beide oder eine von beiden, als sichere Konduktorin eingestuft werden konnten (s.Tab.26, Abb.37). Ein solcher Zusammenhang wäre auch unwahrscheinlich,

da einerseits der Faktor VIII-Spiegel durch das bei jeder Frau andere Zellmosaik nach der Lyon-Hypothese determiniert ist und zusätzlich die von äußeren Einflüssen abhängigen ZNS-Zentren für einen individuellen Faktor VIII-Spiegel sorgen. Insofern darf jener Befund als Stütze dieser Theorie über die Regulation des Faktor VIII-Gehalts im Plasma betrachtet werden.

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, konnten auch zahlreiche andere Untersucher keine Korrelation der Faktor VIII-Werte bei Verwandten untereinander feststellen.

5.6. Empfehlungen zur Diagnostik von Konduktorinnen

Auf Grund der bei den durchgeführten Untersuchungen gemachten Erfahrungen soll versucht werden, konkrete Empfehlungen zur Durchführung von Untersuchungen zur Erkennung der Konduktorinneneigenschaft von Frauen, in deren Verwandtschaft es Hämophilie gibt, zu formulieren.

Die Blutabnahme sollte nach nur leichtem Frühstück morgens erfolgen. Ein Stress durch Autofahren über lange Strecken sollte vermieden werden. Auch besondere Anstrengungen vor der Blutabnahme können das Ergebnis verfälschen. Die Faktor VIII-Werte normalisierten sich nach Adrenalingabe erst nach 4 Stunden, wie PRENTICE (1972) angab. Stress oder Anstrengungen sind Adrenalingaben gleichzusetzen. Daher wäre es ideal, wenn sich die Konduktorinnen unmittelbar vor der Blutentnahme 4 Stunden hinlegen würden. Zumindest sollte man sie darauf aufmerksam machen, daß jede psychische Belastung oder körperliche Anstrengung vor der Untersuchung zu vermeiden sind.

Weiter sollten psychische Belastungen durch die Untersuchung, wie etwa die Angst der Patienten vor einem eventuell positiven Ergebnis so weit als möglich verringert werden. Auf Grund der beobachteten Faktor VIII-Erhöhungen bei Kollaps empfiehlt sich

eine Puls- und Blutdruckkontrolle bei der Blutabnahme. Auch sollte die Patientin nicht unbedingt zusehen, wie ihr das Blut entnommen wird. Sie sollte möglichst abgelenkt werden, was besonders bei Kindern von Bedeutung ist.

Sodann ist eine genaue Anamnese über die Familie der Patientin wichtig. Insbesondere muß genau erfragt werden, ob es sich nach der Anamnese tatsächlich um Hämophilie A und nicht um die v.WILLEBRAND'sche Erkrankung oder die Hämophilie B handelt. An der Eigenanamnese interessieren besonders chronische Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, chronischer Stress oder Überlastung und natürlich gynäkologische Fragen wie Schwangerschaft, Eintreten der Menopause und eventuell auch Fragen nach Antikonzeptiva oder sonstigen anderen stärkeren Hormongaben.

Neben der Bestimmung des Faktors VIII können bei Konduktorinnen der Prothrombinverbrauch und das Thrombelastogramm (besonders die r- und K-Zeit) pathologisch sein. Zum Ausschluß anderer Gerinnungsstörungen sollte dennoch ein ganzer Gerinnungsstatus gemacht werden.

Bei Anwendung der beschriebenen Einphasenmethode mit Mangelplasma eines Hämophilen, dessen Faktor VIII-Gehalt unter 1% liegt, darf ein Ergebnis, das unter 6o% liegt, als sicherer Hinweis auf die Konduktorinneneigenschaft angesehen werden. Voraussetzung ist allerdings, daß andere Gerinnungsstörungen - auch erworbener Art - ausgeschlossen sind und genetisch aus der Familienanamnese die Möglichkeit nachgewiesen ist, daß die betreffende Frau die Hämophilie A überträgt. Wichtig ist ein exakter Normalwert von mindestens 5 gesunden, männlichen Personen, von denen keiner bei der Blutabnahme kollabiert sein darf. Angesichts der Tragweite und der möglichen Folgen einer Fehldiagnose sollten nach Möglichkeit zwei Untersuchungen an verschiedenen Terminen durchgeführt werden. Falls es sich um mögliche Konduktorinnen im Alter unter 2o Jahre handelt, sollte etwa nach dem 2o.Lebensjahr eine erneute Kontrolluntersuchung stattfinden, weil nach den vorliegenden Ergebnissen die

Faktor VIII-Werte bei jungen Mädchen im Durchschnitt höher lagen als bei erwachsenen Frauen.

Besonders bei Werten zwischen 6o-8o % ist eine weitere Untersuchung angezeigt. Alle Faktoren, die den Faktor VIII erhöhen können, müssen vermieden werden. Sollte keine eindeutige Klärung herbeigeführt werden können, so kann man versuchen, diese eventuell mit einer immunologischen Methode zu erreichen.

Liegen die gefundenen Werte über 8o%, so kann mit größter Sicherheit eine Konduktorinneneigenschaft der fraglichen möglichen Konduktorin verneint werden. Dennoch sollte eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden, um auszuschließen, daß es sich um eine artifizielle Faktor VIII-Erhöhung bei einer sicheren Konduktorin handelt.

Sollte der Verdacht auf das Vorliegen der v.WILLEBRAND'schen Erkrankung bestehen, so ist zur Abklärung neben anderen differentialdiagnostischen Untersuchungen eine immunologische Untersuchung des Faktor VIII-ähnlichen Antigens angezeigt.

6. Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit wird eine Darstellung der Hämophilie A aus historischer, wissenschaftlicher und klinischer Sicht an Hand der vorliegenden Literatur gegeben. Dabei wurde besonderer Wert auf die Erarbeitung eindeutiger Aussagen über den Bildungsort des Faktors VIII sowie die Pathophysiologie und Genetik der Hämophilie A gelegt. Es wurde eine Hypothese zur "Synthese und Regulation des Faktors VIII" (Abb.6) unter Einbeziehung der Lokalisation des Defekts bei der Hämophilie A^+ und A^- sowie der v.Willebrand'schen Erkrankung aufgestellt.

Der zweite Teil der Arbeit befaßt sich an Hand der Literatur mit dem Problem der Konduktorinnen der Hämophilie A. Die spezielle Genetik der Konduktorinnen und die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen zur Erkennung von Konduktorinnen der Hämophilie A wurden eingehend dargestellt und besprochen.

Die durchgeführten Untersuchungen an 122 sicheren, wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen der Hämophilie A werden im dritten, vierten und fünften Teil der Arbeit wiedergegeben, ausgewertet und diskutiert. Als Bestimmungsmethode des Faktors VIII wurde eine Einstufenmethode nach EGLI und DAHLMANN (1967) benutzt. Als Mangelplasma dienten dabei sowohl gealtertes Humanplasma wie auch die Plasmen zweier Hämophiler. Die Bestimmungen wurden sofort nach der Blutentnahme und später nach Einfrieren der Konduktorinnenplasmen durchgeführt. Am besten eignete sich dabei das Plasma eines Hämophilen mit Faktor VIII-Werten unter 1% als Mangelplasma.

Alle 48 sicheren Konduktorinnen im fertilen Alter hatten Faktor VIII-Werte unter 60% Aktivität. Etwa die Hälfte dieser Frauen nahmen orale Antikonzeptiva, zeigten aber im Mittel der Faktor VIII-Werte und in der Verteilung der Einzelwerte nahezu identische Ergebnisse wie die Frauen ohne Antikonzeptiva. Von 9 sicheren Konduktorinnen in der Menopause hatten 6 Faktor VIII-Werte zwischen 66% und 71%. Im Mittel zeigten si-

chere Konduktorinnen im fertilen Alter eine Faktor VIII-Aktivität von 41,13 %, Frauen in der Menopause eine solche von 5o,18 %. Diese Differenz war signifikant.

Von 23 wahrscheinlichen Konduktorinnen hatten 13 Faktor VIII-Werte unter 6o% entsprechend den sicheren Konduktorinnen, 1o andere hatten Faktor VIII-Werte im Normbereich zwischen 81% und 124%. Von 42 möglichen Konduktorinnen ergaben sich bei 24 Faktor VIII-Werte unter 6o% entsprechend den sicheren Konduktorinnen, 16 hatten Faktor VIII-Werte im Normbereich, zwei Mädchen konnten wegen Kollaps bei der Blutentnahme nicht berücksichtigt werden.

Von den übrigen gemessenen Gerinnungsparametern ergaben nur das Restprothrombin im Serum und die r- und K-Zeit im Thrombelastogramm eine leichte Korrelation zu den gefundenen Faktor VIII-Werten.

Abhängig vom Lebensalter ließ sich um das 2o. Lebensjahr ein Abfall der Faktor VIII-Aktivität und jenseits des 4o. Lebensjahres wieder ein signifikanter Anstieg bei sicheren Konduktorinnen feststellen. In der Schwangerschaft stiegen die Faktor VIII-Werte um 5o-1oo % des Ausgangswertes an. Zwischen direkten weiblichen Verwandten fand sich keine Korrelation der Faktor VIII-Werte.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Lyon-Hypothese über die genetische Determinierung der individuellen Faktor VIII-Höhe bei Konduktorinnen. Zusätzlich muß ein zentrales Regulationszentrum für den Faktor VIII postuliert werden.

Von den wahrscheinlichen Konduktorinnen sind etwa die Hälfte genetisch als sichere Konduktorinnen einzustufen. Die übrigen wahrscheinlichen Konduktorinnen haben offenbar gesunde somatische Zellen, besitzen aber einzelne oder mehrere von einer Mutation betroffene Geschlechtszellen. Daher haben nicht alle Frauen mit mehreren hämophilen Kindern zwingend selber erniedrigte Faktor VIII-Werte.

Für mögliche Konduktorinnen ergibt sich nach den vorliegenden Ergebnissen nicht die theoretische genetische Wahrscheinlichkeit von 5o%, das hämophile Gen zu erben, sondern eine höhere von 6o%.

Abschließend werden Empfehlungen zum praktischen Vorgehen bei der Diagnostik von Konduktorinnen gegeben. Man kann dabei auf Grund der hier vorgelegten Ergebnisse davon ausgehen, daß die Konduktorinneneigenschaft einer Frau mit über 95 %iger Sicherheit feststellbar ist.

7. Verzeichnis der Tabellen

		Seite
Tabelle 1:	Synonyma der Blutgerinnungsfaktoren	18
Tabelle 2:	nach SEEGERS 1967 und DAHLMANN 1967 Biochemische Charakerstika des Faktors VIII	2o
Tabelle 3:	Normalwerte der Faktor VIII-Aktivität	27
Tabelle 4:	Ursachen für die (zeitweise) Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität	3o-31
Tabelle 5:	Faktoren ohne Einfluß auf die Faktor VIII-Aktivität	31
Tabelle 6:	Krankheiten mit erhöhter Faktor VIII-Aktivität (nach LIBRE, 1968)	35
Tabelle 7:	Ursachen für eine erniedrigte Faktor VIII-Aktivität	35
Tabelle 8:	nach LENZ (1965) Enzymaktivitäten bei heterozygoten Trägern von Enzymmangelkrankheiten	58
Tabelle 9:	Bisherige Untersuchungen verschiedener Autoren zur Erkennung von sicheren Konduktorinnen	66-67
Tabelle 1o:	Vergleich von verschiedenen Methoden zur Untersuchung von sicheren Konduktorinnen	75
Tabelle 11:	Verteilung der Konduktorinnen hinsichtlich Einnahme von Antikonzeptiva und Menopause	78
Tabelle 12:	Ergebnisse bei sicheren Konduktorinnen	88-95
Tabelle 13:	Ergebnisse bei wahrscheinlichen Konduktorinnen	96-97
Tabelle 14:	Ergebnisse bei möglichen Konduktorinnen	98-1o3
Tabelle 15:	Bestimmung des Faktors VIII mit künstlichem Mangelplasma sofort nach Blutentnahme bei sicheren Konduktorinnen	1o5
Tabelle 16:	Bestimmung des Faktos VIII mit Hämophilie A-Mangelplasma I sofort nach der Blutentnahme bei sicheren Konduktorinnen	1o7
Tabelle 17:	Bestimmung des Faktors VIII mit künstlichem Mangelplasma nach Einfrieren des Plasmas der sicheren Konduktorinnen bei -4o°C	1o9
Tabelle 18:	Bestimmung des Faktors VIII mit Hämophilie A-Mangelplasma nach Einfrieren des Plasmas der sicheren Konduktorinnen bei -4o°C	111
Tabelle 19:	Bestimmung des Faktors VIII mit Hämophilie A-Mangelplasma II nach Einfrieren des Plasmas von sicheren Konduktorinnen bei -4o°C	113

		Seite
Tabelle 2o:	Mittelwerte aus jeweils 5 Bestimmungen des Faktors VIII bei sicheren Konduktorinnen	115
Tabelle 21:	Einfluß von Menopause und Antikonzeptiva	117
Tabelle 22:	Methodenvergleich bei sicheren Konduktorinnen	119
Tabelle 23:	Methodenvergleich bei allen Konduktorinnen mit Faktor VIII-Mittelwerten < 6o%	12o
Tabelle 24:	Methodenvergleich bei wahrscheinlichen und möglichen Konduktorinnen mit Faktor VIII-Mittelwerten > 6o%	121
Tabelle 25:	Faktor VIII und Schwangerschaft	155
Tabelle 26:	Faktor VIII bei direkten weiblichen Verwandten	158

8. Verzeichnis der Abbildungen

		Seite
Abb. 1:	Klassisches Gerinnungsschema nach MORAWITZ (19o5)	13
Abb. 2:	"Kaskaden"- bzw. "Wasserfall"-Hypothese des Gerinnungsablaufs nach Mac FARLANE (1965) sowie DAVIE und RATNOFF (1964)	17
Abb. 3:	Physiologische Möglichkeiten und gerinnungsaktive Derivate der autokatalytischen Aktivierung des Prothrombins nach SEEGERS (BEESER, 197o)	19
Abb. 4:	Kreuztransfusionsversuche bei normalen und hämophilen Hunden nach WEAVER (1964)	23
Abb. 5:	Transfusion von Hämophilie A-Plasma in einen Patienten mit v.WILLEBRAND'scher Erkrankung (nach GRAHAM, 1965)	4o
Abb. 6:	Hypothese zur Synthese und Regulation des Faktors VIII. Defekte bei Hämophilie A und v.WILLEBRAND'scher Erkrankung	44
Abb. 7:	Vererbungsmodus der Hämophilie A	47
Abb. 8:	Bestimmung des Faktors VIII mit künstlichem Mangelplasma sofort nach Blutentnahme bei sicheren Konduktorinnen	1o5
Abb. 9:	Bestimmung des Faktors VIII mit Hämophilie A-Mangelplasma I sofort nach der Blutentnahme bei sicheren Konduktorinnen	1o7
Abb.1o:	Bestimmung des Faktors VIII mit künstlichem Mangelplasma nach Einfrieren des Plasmas der sicheren Konduktorinnen bei -4o°C	1o9
Abb.11:	Bestimmung des Faktors VIII mit Hämophilie A-Mangelplasma I nach Einfrieren des Plasmas der sicheren Konduktorinnen bei -4o°C	111
Abb.12:	Bestimmung des Faktors VIII mit Hämophilie A-Mangelplasma II nach Einfrieren des Plasmas von sicheren Konduktorinnen bei -4o°C	113
Abb.13:	Mittelwerte aus jeweils 5 Bestimmungen des Faktors VIII bei sicheren Konduktorinnen	115
Abb.14:	Vergleich der Bestimmungen mit künstlichem Mangelplasma und Hämophiliemangelplasma I sofort nach der Blutentnahme	123
Abb.15:	Vergleich der Bestimmungen mit künstlichem Mangelplasma und Hämophiliemangelplasma I nach Einfrieren der Testplasmen	124
Abb.16:	Vergleich der Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I und Hämophiliemangelplasma II nach Einfrieren der Testplasmen	125

Seite

Abb.17: Vergleich der Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma II und künstlichem Mangelplasma nach Einfrieren der Testplasmen 126

Abb.18: Vergleich der Faktor VIII-Bestimmungen mit künstlichem Mangelplasma sofort nach der Blutentnahme und nach Einfrieren der Testplasmen 131

Abb.19: Vergleich der Faktor VIII-Bestimmungen mit Hämophiliemangelplasma I sofort nach der Blutentnahme und nach Einfrieren der Testplasmen 132

Abb.2o: Mittelwerte des Faktors VIII bei sicheren Konduktorinnen aus zwei Bestimmungen mit Hämophilie A-Mangelplasma I sofort nach der Blutentnahme und nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C 136

Abb.21: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen; bestimmt mit Hämophilie A-Mangelplasma I sofort nach der Blutentnahme 14o

Abb.22: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen; bestimmt mit Hämophilie A-Mangelplasma I nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C 14o

Abb.23: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen, Mittelwerte aus den 2 Bestimmungen mit Hämophilie A-Mangelplasma I 14o

Abb.24: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen; bestimmt mit künstlichem Mangelplasma sofort nach der Blutentnahme 141

Abb.25: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen; bestimmt mit künstlichem Mangelplasma nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C 141

Abb.26: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen; bestimmt mit Hämophilie A-Mangelplasma II nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C 141

Abb.27: Faktor VIII bei wahrscheinlichen Konduktorinnen; Mittelwerte aus den durchgeführten 5 Einzelbestimmungen 142

Abb.28: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen; bestimmt mit Hämophilie A-Mangelplasma I sofort nach der Blutentnahme 144

Abb.29: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen; bestimmt mit Hämophilie A-Mangelplasma I nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C 144

Abb.3o: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen; Mittelwerte aus den 2 Bestimmungen mit Hämophilie A-Mangelplasma I 144

Seite

Abb.31: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen; bestimmt mit künstlichem Mangelplasma sofort nach der Blutentnahme 145

Abb.32: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen; bestimmt mit künstlichem Mangelplasma nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C 145

Abb.33: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen; bestimmt mit Hämophilie A-Mangelplasma II nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C 145

Abb.34: Faktor VIII bei möglichen Konduktorinnen; Mittelwerte aus den durchgeführten 5 Einstufenbestimmungen 146

Abb.35: Faktor VIII-Werte bei allen untersuchten Konduktorinnen. Mittelwerte aus den Bestimmungen mit Hämophilie A-Mangelplasma I sofort nach der Blutentnahme und nach Einfrieren des Konduktorinnenplasmas bei -4o°C 149

Abb.36: Faktor VIII und Lebensalter 152

Abb.37: Faktor VIII bei direkten weiblichen Verwandten 157

Abb.38: Vergleich von Faktor VIII und Rest-Prothrombin im Serum 159

Abb.39: Vergleich der Faktor VIII-Aktivität mit der mittleren r-Zeit der Nativ-TEG's 161

Abb.4o: Vergleich der Faktor VIII-Aktivität mit der mittleren K-Zeit der Nativ-TEG's 162

Abb.41: Vergleich der Faktor VIII-Aktivität mit der mittleren r+K-Zeit der Nativ-TEG's 163

Abb.42: Vergleich von Faktor VIII und Faktor V 165

Abb.43: Vergleich von Faktor VIII und Faktor II 167

9. Literaturverzeichnis

1. ABDULLAJEW,G.: Die Bluterkrankheit. Ideen des exakten Wissens, 7 (1971)

2. ABE,T.: Estrogens for Prophylaxis of Bleeding Episodes in Hemophiliacs. In: Haemophilia. Thrombos.Diathes. haemorrh. 1971, Suppl.73, Schattauer (Stuttgart) S.71-77 (1971)

3. ABILDGAARD,C.F., SIMONE,J.V.. SCHULMAN ,J.: Factor VIII (AHF) aktivity in sickle cell anaemia. Brit.J. Haemat. 13, 19 (1967)

4. ADDIS,T.: The pathogenesis of hereditary Haemophilia. J. Path.Bact. 15, 427 (1911), zit. nach MÜLLER - BERGHAUS (1971)

5. ALBUKASIM KHALAF EBN-ABBAS: lat. Übersetzung durch Paul RICIUS: Liber theoreticae nec non practicae Alsaheravii, Augsburg 1519, Bd.144, Kap. 15, zit. nach HECHT (1966)

6. AMUNDSEN,M.A., SPITTELL,J.A.,jr., THOMPSON,J.H.jr., OWEN, L.A.,jr.: Hypercoagulability associated with malignant desease and with postoperative state. Ann.Int.Med. 58, 6o8 (1963)

7. AUSTEN,D.E.G., BIDWELL,E.: Carbohydrate Structure in Factor VIII. Thrombos.Diathes.Haemorrh. (Stuttgart) 28, 464-472 (1972)

8. BAUER,K.H.: Haemophilia. Dtsch.Zschr.Chir. 176, 1o9 (1922) zit.nach POLA (1965)

9. BAYMANN,E., BACHNER,U., EGGELING,B.: Die Blutgerinnung während des normalen Zyclus. In: Sexualhormone und Blutgerinnung. Thrombos.Diathes.haemorrh. Suppl.49, Schattauer (Stuttgart) (1971)

1o. BECK,P., BLOOM,A.L., GIDDINGS,J.C., SWEETNAN,P.M.: A Controlled Trial of Oral Contraceptives in Haemophilia. Brit.J.Haemat. 19, 667 (197o)

11. BEESER,H.: Nachweismethoden des antihämophilen Globulin A und B aus "Hämophilie",XI.Hamburger Symposion über Blutgerinnung, THIES,H.A. (Hrsg.) LANDBECK,G. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart - New York, S.17 -25 (1969)

12. BEESER,H.: Untersuchungen zur Reindarstellung von Prothrombin. Inaug.Diss., Bonn (197o)

13. BEESER,H., EGLI,H.: Zur Substitutionstherapie der Koagulopathien. Infus.Therapie I, 6, 417-5oo (1973/74)

14. BELL,W.N., ALTON,H.G.: Brain extract as a substitute for platelet suspensions in the thromboplastin Generation test. Nature 174, 88o (1954)

15. BENNETT,E., HUEHNS,E.R.: Immunological differentiation of three types of Hemophilia and identification of some female carriers. Lancet 197o/II, 956

16. BENNETT,A.E., INGRAM,G.I.C., INGLISH,P.J.: Antifibrinolytic Treatment in Haemophilia: A Controlled Trial of Prophylaxis with Tranexamic Acid. Brit.J. Haemat. 24, 83-88 (1973)

17. BENTLEY,H.P.jr., KRIVIT,W.: An assay of antihemophilic globulin activity in the carrier female. J.Lab. Clin.Med. 56, 613 (196o), zit.nach NILSSON (1962)

18. BERGNA,L.J.: A simple method for the assay of factor VIII. Blood 15, 637 (196o)

19. BIENWALD,P.: Dtsch.Med.Wschr. 23, 28 (1897), zit. nach HECHT (1966)

2o. BIGGS,R., DOUGLAS,A.S., MACFARLANE,R.G., DACIE,J.V., PITNEY,W.R., MERSKEY,C., O'BRIEN,J.R.: Chritmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. Brit.med.J. 2, 1378 (1952), zit. nach BIGGS (1962)

21. BIGGS,R., DOUGLAS,A.S.: The Thromboplastin generation test. J.clin.Path. 6, 23 (1953)

22. BIGGS,R.: Assay of antihaemophilie Globulin in treatment of haemophilie patients. Lancet 311 (1957), zit. nach GOEDECKE (1962)

23. BIGGS,R., MACFARLANE,R.G.: Haemophilia and related Conditions: A survey of 187 Cases. Brit.J.Haemat. 4, 1 (1958)

24. BIGGS,R., MACFARLANE,R.G.: Human Blood Coagulation. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 3.Aufl. (1962)

25. BIGGS,R.: Human Blood Coagulation,Haemostasis and Thrombosis.Blackwell Scientific Publications,Oxford(1972)

26. BIGGS,R., MACFARLANE,R.G.: The Reaction Between Factors VIII and IX to Form a Factor X Activator, in: Genetics and its Interaction of Blood Clotting Factors. Thrombos.Diathes.haemorrh.Suppl.17,

Schattauer, Stuttgart (1965)

27. BITTER,K., GOEDECKE,L., LANDBECK,G., LENZ,W.: Die Vererbung der Hämophilie A. Der Internist 4, 397-4oo (1963)

28. BLOOM,A.L., GIDDINGS,J.C.: Factor VIII (Antihaemophilic Factor) in Tissues Detected by Antibody Neutralisation. Brit.J.Haemat. 23, 157-165 (1972)

29. BOUHASIN,J.D., MONTELEONE,P., ALTAY,C.: Role of the Lymphocyte in Antihemophilic Globulin Production: A Rise in Antihemophilic Globulin Levels in a Hemophilic subject with acute Lymphoblastic Leukemia. J.Lab. Clin.Med. 78, 122-129 (1971)

3o. BRECKENRIDGE,R.T., HOYER,L.W.: The Heterogeneity of Hemophilia , in: Haemophilia. Thrombos.Diathes.haemorrh.Suppl. 43, 5 (1971)

31. BRINKHOUS,K.M., GRAHAM,J.B.: Hemophilia in the female dog. Science 111, 723 (195o)

32. BRINKHOUS,K.M., PENICK,G.D., LANGDELL,R.D., WAGNER, R.H., GRAHAM,J.B.: Physiologic basis of transfusion therapy in hemophilia. A.M.A. Arch.Path. 61, 6 (1956)

33. CAEN,J., GERALDES,M.J.: Étude des conductrices d'hemophilie A, in: Current studies in Hemophilia. Karger (Basel/New York) S.34-4o (1966)

34. CALL,K.E., MULL,M.M., HATAWAY,W.E.: Platelet Funktion in Classic (AHF-Deficiculy) Hemophilia: Report of a case with defective Platelet Funktion. Blood 33, S.26-36 (1969)

35. COHEN,R.J., EPSTEIN,S.E., COHEN,L.S., DENNIS,L.H.: Alterationsof Fibrinolysis and Bloodcoagulation induced by exercise and the role of beta-adrenergic-receptor stimulation. Lancet 11, 1264 (1968)

36. COOPERBERG,A.A., TEITELBAUM,J.: The Concentration of Antihemophilic Globulin (AHG) Related to Age. Brit. J.Haemat. 6, 281-285 (196o)

37. COOPERBERG,A.A., TEITELBAUM,J.: The Concentration of Antihemophilic Globulin (AHG) in patients with coronary artery desease. Ann.Int.Med. 54, 899 (1961)

38. CREMER,M.: Untersuchungen über das Verhalten der gerinnungsfördernden Faktoren (II, V, VII, VIII, IX, X, Quick-Wert) vor und nach totaler Hepatektomie beim Hund. Inaug.Diss., Bonn (1971)

39. CREVELD, van S.: The Possibility of the Recognition of Carriers of Haemophilia A. Current Studies in Haemophilia, Karger, Basel/New York (1966)

4o. CROWELL,E.B., CLATANOFF,D.K., KIEKHOFER,W.: The effect of oral contraceptives on Factor VIII levels. J.Lab. Clin.Med. 77, 551 (1971)

41. DAHLMANN,W., EGLI,H.: Einstufen-Methode zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität. Inaug.Diss., Bonn (1967)

42. DAVIDSON,R.G., NITOWSKY,H.M., CHILDS,B.: Demonstration of two populations of cells in the human female Heterozygotes for the Glucose-6-phosphat-dedydrogenase variants. Proc.nat.Acad.Sci.(Washington) 5o, 481 (1963), zit. nach LENZ (1965)

43. DAVIE,E.W., RATNOFF,O.D.: Waterfull sequence for intrinsic blood clotting. Science 145 : 1311o (1964)

44. DAVIES,S.H., GAVIN,J., GOLDSMITH,K.L.G., GRAHAM,J.B., HAMPER,J., HARDISTY,R.M., HARRIS,J.B., HOLMAN,C.A., INGRAM,G.I.C., JONES,T.G., McAFEE,L.A., McKUSICK, V.A., O'BRIEN,J.R., RACE,R.R., SANGER,R., TIPPET, P.: The linkage relations of hemophilia A and hemophilia B to the Xg-blood group system. Amer. J.hum.Gehet. (1963)

45. DEN OTTOLANDER,G.J.H., HOORWEG,P.G.: De frequentie van haemophilie A in B. Ned.Tjdschr.Geneesk. 9o,2o37 (1955), zit. nach LANDBECK (1969)

46. DENSON,K.W.E., BIGGS,R., HADDON,M.E., BORRETT,R., COBB,K.: Two Types of Haemophilia (A^+ and A^-): A Study of 48 Cases. Brit.J.Haemat. 17, 163-171 (1969)

47. DENSON,K.W.E.: The Detection of Factor-VIII-like Antigen in Haemophilic Carriers and in Patients with Raised Levels of Biologically Active Factor VIII. Brit.J.Haemat. 24, 451-461 (1973)

48. DIDISHEIM,P., FERGUSON,H., LEWIS,J.H.: Hemostatic data in relatives of hemophiliacs A and B; evidence for modifying the classical sexlinked rezessive hypothesis. A.M.A. Arch.intern.Med. 1o1, 347 (1958)

49. DODDS,W.J.: Current Concepts of hereditary coagulation disorders in dogs. Expérimentation animale 1, 243 (1968)

5o. DODDS,W.J.: Storage, release and synthesis of coagulation factors in isolated perfused organs. Amer.J. Physiol. 217, 879 (1969)

51. EGEBERG,O.: Assay of antihemophilie A.B. and C factors by one stage cephalin systems. Scand.J.Clin. Lab.Invest. 13, 14o (1961), zit.nach GOEDECKE, (1962)a

52. EGEBERG,O.: Blood coagulation and intravascular hemolysis. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 14, 217 (1962)b

53. EGEBERG,O.: The effect of unspecific fever induction on the blood clotting system. Scand.J.Clin.Lab. Invest. 14, 471 (1962)c,zit.nach LIBRE (1968)

54. EGEBERG,O.: Antihemophilie A factor (Factor VIII) and fibrinogen in human blood. A study on the question of a closer correlation between the levels of the two factors. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 14, 23o (1962)d,zit.nach KERR (1966)

55. EGEBERG,O., OWREN,P.A.: Oral Contraception and blood coagulability Brit.med.J. 1, 22o (1963)a

56. EGEBERG,O.: Influence of thyroid function on the blood clotting system. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 15, 1 (1963)b,zit.nach LIBRE (1968)

57. EGEBERG,O.: The Blood coagulability in diabetic patients. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 15, 533 (1963), zit. nach LIBRE (1968)

58. EGEBERG,O.: Effekt of oral Contraceptives on Plasma Coagulation in Hemophilia A Patients. In: Haemophilia Research, Clinical and Psycho-Social Aspects. Thrombos.Diathes.haemorrh.Suppl. 43 (1971), Schattauer (Stuttgart) S.63-7o (1971)

59. EGLI,H.: Über den Einfluß fettreicher Nahrung auf die Blutgerinnung. Medizin und Ernährung, Sonderdruck (1965)

6o. EGLI,H.: Laboratoriumsdiagnostik der Hämophilien. Dtsch. Med.J. 19, S.495-499 (1968)

61. EGLI,H., BRACKMANN,H.H.: Die Heimselbstbehandlung der Hämophilie. Dtsch-Ärzteblatt 69, 3143-3146 (1972)

62. FEISSLY, R., LUDIN,H.: Rev.d'hematologie 4, 418 (1948)

63. FISCHER,J., LANDBECK,G., LENZ,W.: Vergleichende Bestimmungen des antihaemophilen Globulins bei beiden Geschlechtern. Klin.Wschr. 36, 2o (1958), zit.nach GOEDECKE (1962)

64. FONIO,A.: Über die Gerinnungsfaktoren des hämophilen Blutes. Mitt.Grenzgeb.Med.Chir. 28, 425 (1914)

65. FRANKLIN,F.I.: Trends in the treatment of hemophilia: patient-administered clotting factor program; in: DEUTSCH u. PILGERSDORFER: Hämophilia, pp.467-47o Schattauer, Stuttgart - New York (1971)

66. GADER,A.M.A., CLARKSON,A.R., CASH,J.D.: The Plasminogen Aktivator and coagulation Faktor VIII Responses to Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin and Salbutamol in man. Thrombos.res. 2, 9-16 (1973)

67. GARDIKAS,C., BAKALOUDIS,P., HATZIOANNOU,J., KOKKINOS,D.: The Factor-VIII Concentration of the Hepatic venous Blood. Brit.J.Haemat. 11, 38o (1965)

68. GEIGER,M., DUCKERT,F., KOLLER,F.: Quantitative Bestimmungen von Faktor VIII (antihaemophiles Globulin) und Faktor IX (Christmas Faktor, PTC) bei Blutertypen. In: Kongress der Europ.Ges.f.Haematologie, Berlin (1956)

69. GLUECK,H.I., FLESSA,H.C.: Control of hemorrhage in von Willebrand's desease and a hemophilie carrier with Norethynodrel-Mestranol. Thrombos.Res. 1, 253-266 (1972)

7o. GÖBEL,U., RANKE,M.: Hämolysine und Isoagglutinine in Faktor VIII-haltigen Substitutionspräparaten. Blut 24, 365-371 (1972)

71. GOEDECKE,L.: Quantitative Bestimmungen des antihaemophilen Globulin A bei weiblichen Angehörigen von Haemophilie-A-Familie. Ein Beitrag zur Diagnostik der Konduktorinnen-Eigenschaft. Inaug.Diss., Hamburg (1962)

72. GOUDEMAND,M., PARQUEZ-GERNEZ,A.: Les conductrices de l'hémophilie A, in: Current studies in Hemophilia. Karger (Basel/New York) S.2o-25 (1966)

73. GOVAERTS,P., GRATIA,A.: Contribution à l'étude de l'hemophilie. Rev.belg.Sci.med. 3, 689 (1931)

74. GRAHAM,J.B., MACLENDON,W.W., BRINKHOUS,K.M.: Mild Hemophilia, an allelic Form of the desease. Amer.J.med. Sciences 225, 46 (1953), zit. nach RAPAPORT (196o)

75. GRAHAM,J.B., BARROW,E.M.: The pathogenesis of hemophilia. An experimental analysis of antikephalin hypothesis in hemophilic dogs. J.exp.Med. 1o6, 273 (1957)

76. GRAHAM,J.B., McLESTER,W.D., PONS,H., ROBERTS,H.R., BARROW, E.M.: Genetics of vascular hemophilia and biosynthesis of the plasma antihemophilic factor.

In: BRINKHOUS,K.M. (Hrsg.): The Hemophilias (Chapel Hill) 263 (1964), zit.nach MÜLLER-BERGHAUS (1971)

77. GRAHAM,J.B., BARROW,E.M., ROBERTS,H.R.: Possible implications of the autosomal and X-linked Hemophilia phenotypes. Thrombos.Diathes.haemorrh. Suppl.17, 151 (1965)

78. GUGLER,E., ROSIN,S., BÜTLER,R.: Gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei heterozygoten Anlageträgerinnen der Hämophilie. Schweiz.Med.Wschr. 95, 32o (1965)

79. GUNN,G.C., HAMPTON,J.W.: CNS- influence on plasma levels of factor VIII aktivity. Amer.J.Physiol. 212, 124 (1967)

8o. HARRISON,J.F.: Haemophilia, Chritmas Disease and the XG-Blood Groups. Brit.J.Haemat. 1o, 115 (1964)

81. HARTERT,M.: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. Klin.Wschr. 577 (1948)

82. HAY,J.: Engl.J.med.Surg. 2, 221 (1813), zit. nach HECHT (1966)

83. HEENE,D.: Die hämorrhagischen Diathesen, in: BEGEMANN, Klinische Hämatologie, Thieme (197o)

84. HECHT,E.: Gefäßabweichungen bei Hämophilie. Schweiz.Med. Wschr. 75, 328, S.797-8o3 (1945)

85. HECHT,E.: Hämophilie, Mangelzustand oder Überschuß eines Hemmkörpers? Klin.Wschr. 44, 14, S.797-8o3 (1966)a

86. HECHT,E.: Zur Geschichte der Hämophilie. Med.Welt 4o, S. 2139-2149 (1966)b

87. HENSON,A., MATTERN,M.J., LOELIGER,E.A.: Haemophilie A with apparently autosomal dominant interitance. Evidence for a second antosomal locus involved in factor VIII production. Thrombos.Diathes.hemorrh. 14, 341 (1965)

88. HERSHGOLD,E.J., DAVISON,A.M., JANSZEN,M.E.: Human factor VIII (AHG), a lipoprotein: activation and inactivation by phospholipases.Federation Proc. 28, 639 (1969), zit. nach WEBSTER (1971)

89. HOPFF,F.: Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage in tödlichen Blutungen. Inaug.-Abhandlung, Würzburg (1828), zit.nach MÜLLER-BERGHAUS (1971)

9o. HOYER,L.W., BRECKENBRIDGE,R.T.: Immunologic Studies of Antihemophilic Factor (AHF, Factor VIII): Cross-Reacting Material in a Genetic Variant of Hemophilia A. Blood, 32, 962-971 (1968)

91. HOYER,L.W., BRECKENBRIDGE,R.T.: Immunologic Studies of Antihemophilic Factor (AHF Faktor VIII). II. Properties of Crossreacting Material. Blood, 35, 8o9-82o (197o)

92. HOYER,L.W.: Immunologic Studies of Antihemophilic Factor (Faktor VIII, AHF). III. Comparative Binding properties of human and Rabbit anti AHF. Blood, 39, 481 (1972)

93. INGRAM,G.I.C., VAUGHAN,J.: The rise in clotting factor VIII induced in man by adrenaline effekt of α- and ß-blockers. Journal of Physiol. 187,447 (1966)

94. IKKALA,E.: Haemophilia. A study of its laboratory, clinical, genetic and social aspects based on haemophilias in Finnland. Scand.J.clin.lab. Invest. 12, 45 (196o)

95. JOHNSON,I.A., SEEGERS,W.H.: Use of purified prothrombin in the study of hemophilia and plasma thromboplastin component (PTC) deficiency. J.appl. Physiol. 6, 423 (1954), zit.nach MÜLLER-BERGHAUS (1971)

96. JOSSO,F., COSSON,A., GAZENGEL,C., ALLAIN,J.P.: Inhibitors in haemophilia,in: ALA and DENSON "Haemophilia", pp. 26o-268 (Excerpta med.,Amsterdam, 1973)

97. JÜRGENS,R., WILLEBRAND von,E.A.: Über eine neue Bluterkrankheit; die konstitutionelle Thrombopathie. Klin.Wschr. 414 (1933)

98. JÜRGENS,R., LEHMANN,W., WEGELIUS,O., ERIKSSON,A.W., HIEPLER,E.: Mitteilung über den Mangel an antihämophilem Globulin (Faktor VIII) bei der Aaländischen Thrombopathie (v.Willebrand-Jürgens). Thrombos.Diathes.haemorrh. (Stuttgart) 1 : 257 (1957)

99. JUNG,E.G.: A rapid quantitative assay of factor VIII (AHG) without the use of haemophilia A-plasma. Thrombos.Diath.haemorrh. 4, 323 (1959)a

1oo. JUNG,E.G.: The Relative Frequency of Haemophilia A and B. Thrombos.Diathes.Haemorrh. 4, 331 (1959)b

1o1. KERNOFF,P.B.A., RIZZA,C.R.: The specificity of Antibodies to Factor VIII produced in the rabbit after immunisation with human cryoprecipitate. Thrombos. Diathes.haemorrh. 29, 652 (1973)

1o2. KERR,C.B., PRESTON,A.E., BARR,A., BIGGS,R.: Inheritance of Factor VIII. Thrombos.Diathes.haemorrh.Suppl. 17, 173 (1965)

1o3. KERR,C.B.: Genetical Aspects of Carrier Detection in Hemophilia. Current Studies in Hemophilia. Karger, Basel/New York (1966)a

1o4. KERR,C.B., PRESTON,A.E., BARR,A., BIGG,R.: Further Studies on the Inheritance of Factor VIII. Brit.J. Haemat. 12, 212 (1966)b

1o5. KOLLER,F., DUCKERT,F., LOELIGER,A.: Experiments on a new clotting Factor (Factor VII). Act.Haemat. 6, 1 (1951)

1o6. KOLLER,F.: Die klinische Bedeutung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Intern.Conference Thrombosis and Embolism. Benno Schwabe u.Co., Basel (1954), zit.nach DAHLMANN (1967)

1o7. LANDBECK,G.: Thrombopathie v.Willebrand-Jürgens aus: Thrombocytäre Gerinnungsstörungen, IX.Hamb. Symp. über Blutgerinnung. ZUCKSCHWERDT, THIES (Hrsg.) Schattauer, 157-168 (1967)

1o8. LANDBECK,G.: Vasogene Blutungsneigungen. X.Hamb.Symp., ZUCKSCHWERDT, THIES (Hrsg.) Schattauer, S.35-43 (1968)

1o9. LANDBECK,G.: Häufigkeit und Schweregrade der Hämophilie, Entwicklung der Blutungssymptomatik, aus: Hämophilie, XI.Hamb.Symp. über Blutgerinnung. THIES, H.A., LANDBECK,G. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart - New York S.27-37 (1969)

11o. LANE,S.: Haemorrhagic Diathesis, successful Transfusion of Blood. The Lancet, S.185, London (1841), zit. Ned.Lancet 3, 3o5 (184o/41), zit. nach HECHT (1966)

111. LARRIEU,M.J., MEYER,D.: Heterogeneiety of Factor VIII and Factor IX Variants, in: Haemophilia.Thrombos. Diathes.haemorrh.,Suppl. 43, 11 (1971)

112. LASCH,H.-G.: Die hämorrhagischen Diathesen, in: BEGEMANN: Klinische Hämatologie, Thieme (197o)

113. LECHLER,E.: Diskussionsbeitrag in Hämophilie. IX.Hamb.

Symp.über Blutgerinnung. Thrombos.Diathes.haemorrh. Suppl. 37, Schattauer (Stuttgart), S.48 (1969)

114. LECHNER,K.: Inaktive Factor VIII in Haemophilia A and Willebrand's disease. A Study of 117 Cases.Acta Haemat. 48: 257-268 (1972)

115. LECHNER,K.: Immunoreaktive Factor VIII in Carriers of Hemophilia A^+ and A^-. Thrombos.Diathes.haemorrh. 29, 24o (1973)

116. LEGG,J.W.: A Treatice on Haemophilia sometimes called the hereditary haemorrhagic diathesis. London (1882), zit.nach BIGGS (1962)

117. LENZ,W., LANDBECK,G.: Quantitative genetics of enzyme defects. Thrombos.Diathes.haemorrh. Suppl. 17, 165 (1965)

118. LIBRE,P.E., COWAN,D.H., WATKINS,S.P., SHULMAN,R.N.: Relationship between Spleen, Platelets and Factor VIII Levels. Blood 31, S.258-268 (1968)

119. LOSSEN,H.: Dtsch.Z.Chir. 7, 358 (1877), zit.nach HECHT (1966)

120. LYON,M.F.: Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus musculus L.). Nature (London) 190, 372 (1961)

121. LYON,M.F.: Sex Chromatin and gene action in the mammalian X-Chromosome. Amer.J.hum.Gen. 14, 135 (1962)

122. MACFARLANE,R.G.: A clotting scheme for 1964, in: Genetics and interaction of blood clotting factors.Thrombos.Diathes.haemorrh. Suppl. 17, Schattauer, Stuttagrt (1965)

123. MACFARLANE,R.G.: The basis of the cascade hypothesis of the clotting. Thrombos.Diathes.haemorrh. XV, 591 (1966)

124. McBRIDE,J.A., HUNTER,J., PEARSE,E., SULTAN,Y, CAEN,J.P.: Haemophilia in a female. Thrombos.Diathes.haemorrh. 24, 2o5 (1971)

125. McKEE,P.A., COUSONS,R.T., BUCKNER,R.G., WILLIAMS,G.R., HAMPTON,J.W.: Effects of the Speen on canine factor VIII levels. Blood 36, 531 (197o)

126. McKUSIK,V.A.: Blood 19, 243 (1962), zit.nach HECHT (1966)

127. MAIMONIDES: Sepher Mischneh Thora, Fürther Ansg. (1765),

zit.nach HECHT (1966)

128. MAMMEN,E.: Investigations on the Nature of Hemophilia A. Thromb.Diath.Haemorrh. 9, S.3o-52 (1963)

129. MANDALAKI,T., LELOUDAS,A., LIANOU,P.,STASINOS,C, TSEVRENIS, H.: Etude des conductrices d'hémophilie en Grece. in: Current Studies in Hemophilie, Karger, Basel/ New York (1966)

13o. MANNUCCI,P.M., RUGGERI,Z.M., GAGNATELLI,G.: Nervous Regulation of Factor VIII Levels in Man. Brit.J. Haemat. 2o, 195 (1971)

131. MARCSEK,M., TILSNER,V., BUSCH,H.: Zur Ätiologie der Hämophilie. Münch.Med.Wschr. 112, 1377 (197o)

132. MARCSEK,M., SINGH,M.K., BUSCH,H., TILSNER,V.: Beziehungen zwischen der Faktor VIII-Aktivität und dem ATP-ase-System der Thrombozyten (oxydative Phosphorylierung), in: Haemophilia, Thrombos.Diathes. haemorrh. Suppl.43, 43 (1971)

133. MARGOLIUS,A. jr., RATNOFF,O.D.: A laboratory study of the carrier state in classic Haemophilia. J.Clin. Invest. 35, 1316 (1956)

134. MARTINEZ CANAVERI,A., PAVLOWSKI,A., de TEZANOS PINTO,M.: The detection of hemophilia carriers. Current studies in Hemophilia, Karger, Basel/New York (1966)

135. MARX,R., RESSEL,L.: Dtsch.Med.Wschr. 1533 (1937)

136. MARX,R., LECHNER,K.: Zur Prognose der Hämophilen. Lebensversicherungsmedizin 25, 59 (1973)

137. MECKEL,J.F.: Dtsch.Arch.Physiol. 2, 138 (1816), zit. nach HECHT (1966)

138. MEYER-LINDENBERG,J.: Über den Einfluß körperlicher Arbeit auf die Faktoren V und VIII, die Thrombozytenagglutinationsneigung und das Thrombelastogramm nach Hartert. Inaug.Diss. Bonn (1968)

139. MEYER,D., LAVERGNE,J.M., LARRIEU,M.J., JOSSO,F.: Cross reacting material in congenital Factor VIII Deficiencies (Haemophilia A and von Willebrand's disease). Thrombos.Res. 1, 183-196 (1972)

14o. MICHAELIS,L.: Der Acetat-Veronal-Puffer. Biochem.Z. 34, 139 (1931)

141. MORAWITZ,P.: Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebn.Physiol. 4, 3o7 (19o5), zit. nach BIGGS (1962)

142. MÜLLER-BERGHAUS,G.: Zur Pathophysiologie der Hämophilie A. Dtsch.Med.Wschr. 96, S.1723-1728 (1971)

143. MULDER,E., MOCHTAR,I.A., van CREVELD,S., LOPEZ CARDIZO, E.B.: Factor VIII activity in carriers of Haemophilie A. Brit.J.Haemat. 11, 2o6 (1965)

144. NASSE,C.F.: Von einer erblichen Neigung zu tödlichen Blutungen. Horns Arch.Med.Exper. 2o : 385 (182o), zit.nach HECHT (1966)

145. NILSSON,I.M., BLOMBÄCK,M., JORPES,E., BLOMBÄCK,B., JOHANSSON,S.B.: v.Willebrand's disease and its correction with human plasma fraction I-O. Acta med. scand. 159, 179 (1957)

146. NILSSON,I.M., BLOMBÄCK,M., THILÉN,A., FRANCKEN,von I.: Carriers of hemophilia A (A laboratory study). Acta med.scand. 165, 357 (1959)

147. NILSSON,I.M., BLOMBÄCK,M., RAMGREN,O.: Haemophilia in Sweden, I. Coagulation Studies. Acta med.scand. 17o, 6, S.665-682 (1961)

148. NILSSON,I.M., BLOMBÄCK,M., RAMGREN,O.,v.FRANCKEN,I.: Haemophilia in Sweden. II.Carriers of Haemophilia A and B. Acta med.scand. 171, 223 (1962)

149. NILSSON,I.M., BLOMBÄCK,M., RAMGREN,O.: Investigations on Haemophilia A and B Carriers, in: Current studies in Hemophilia. Bibl.haemat.fasc. 26, 26 (1966), Karger, Basel/New York

15o. NORÉN,J.: Clinical application of a new assay for Factor VIII and Factor VIII inhibitors. Thrombos.Res. 1, 19-32 (1972)

151. OPITZ - SCHMID: Handbuch der Kinderheilkunde, VI, S.1187-1199 (1967), Springer Verlag

152. OZSOYLU,S., STRAUSS,M.S., DIAMOND,L.K.: Effekt of corticosteroids on coagulation of the blood. Nature 195, 1214 (1962)

153. OTTO,J.C.: An account of an haemorrhagic disposition existing in certain families. The Med.Repository, New York 6, 1 (18o3), zit.nach HECHT (1966)

154. PARKS,B.J., BRINKHOUS,K.M., HARRIS,P.F., PENICK,G.D.: Laboratory detection of female carriers of canine Hemophilia. Thrombos.Diathes.haemorrh. 12, 368 (1964)

155. PATEK,A.J., STETSON,R.P.: Hemophilia I. The abnormal coa-

gulation of the blood and its relation to the blood platelets. J.clin.Invest. 15, 531 (1936), zit.nach MÜLLER-BERGHAUS (1971)

156. PATEK,A.J., TAYLOR,F.H.L.: Hemophilia II. Some properties of a substance obtained from normal human plasma effective in accelerating the coagulation of hemophilic blood. J.clin.Invest. 16, 113 (1937), zit.nach MÜLLER-BERGHAUS (1971)

157. PAVLOWSKI,A.: Contribution to the pathogenesis of hemophilia. Blood 2, 185 (1947), zit.nach BIGGS (1962)

158. PAVLOVSKI,A.: Vascular factors in haemophilia. Acta haemat. 3, 65 (1950)

159. PERKINS,H.A., ROLFS,M.R., ACRA,D.J.: The stability of Factor VIII (antihemophilic globulin)in fresh-frozen blood bank plasma. Transfusion (Philad.) 2, 313 (1962)

160. PIPER,W., SCHREIER,M.H.: Über den immunologischen Nachweis von Faktor VIII-Protein im Bluterplasma und seine Bedeutung für das Verständnis der Hämophilie A. Thrombos.Diathes.Haemorrh. 11, S.423-443 (1964)

161. PITNEY,W.R.: The assay of antihemophilic globulin (AHF) im Plasma. Brit.J.Haemat. 2, 250 (1955)

162. PITNEY,W.R., ARNOLD,B.J.: Plasma antihemophilic factor (AHG) concentration in families of patients with haemorrhagic states. Brit.J.Haemat. 5, 184 (1959)

163. PITNEY,W.R., KIRK,R.L., ARNOLD,B.J., STENHOUSE,N.S.: Plasma antihaemophilic factor (Factor VIII) concentration in normal families. Brit.J.Haemat. 8, 421 (1962)

164. POLA,V.: Klassische Hämophilie, ihre Manifestierung beim weiblichen Geschlecht. Blut 11, 294-305 (1965)

165. POOL,J.G., ROBINSON,J.: Assay of plasma antihaemophilic globulin (AHG). Brit.J.Haemat. 5, 17 (1959)

166. PRENTICE,C.R.M., FORBES,C.D., SMITH,S.M.: Rise of factor VIII after Exercise and Adrenalin-Infusion, Measured by Immunological and Biological Techniques. Thrombos.res. 1, 493-506 (1972)

167. PRESTON,A.E.: The Plasma Concentration of Factor VIII in the normal Population. I. Mothers and Babies at Brith. Brit.J.Haemat. 10, 110-114 (1964)

168. PRESTON,A.E., BARR,A.: The Plasma Concentration of Factor VIII in the Normal Population. II. The Effects of Age, Sex and Blood Group. Brit.J.Haemat. 1o, 238-245 (1964)

169. PRESTON,A.E.: The Faktor VIII-Aktivity in Fresh and Stored Plasma. Brit.J.Haemat. 13, 42-59 (1967)

17o. PUDLÁK,P., FARSKÁ,J., DEIMLOVÁ,E.: Changes in Factor V and VIII after Administration of Adrenalin to normal and splenectomised Rats. Brit.J.Haemat. 16, 373-379 (1969)

171. QUICK,A.: On the constitution of prothrombin. Amer.J. Physiol. 14o, 212 (1943), zit.nach BIGGS (1962)

172. QUICK,A.J.: Hemorrhagic deseases and thrombosis. Lea and Febiger, Philadelphia (1966), zit.nach BEGEMANN (197o)

173. RAPAPORT,S.I., PATCH,M.J., MOORE,F.J.: Antihemophilic globulin levels in carriers of hemophilia A. J.clin.invest. 39, 1619 (196o)

174. RAPAPORT,S.I., PATCH,M.J., CASEY,J.E.: The antihemophilic globulin in plasma; content of freshly frozen singledonor plasma units prepared by the Los Angeles Red Cross Blood Center. Calif.Med. 93, 2o8 (196o), zit.nach PRESTON (1967)

175. REICH,Th.: Idee und Praxis der medizinischen Statistik. Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart, Schweiz (1964)

176. RIZZA,C.R., EIPE,J.: Exercise, Factor VIII and the Spleen, in: Haemophilia. Thrombos.Diathes.haemorrh.Suppl. 43, S.8o-85, Schattauer, Stuttgart (1971)

177. ROTHSCHILD,N.: Über das Alter der Hämophilie. Inaug.Diss. München (1882), zit.nach HECHT (1966)

178. RUSSEL,L.B.: Mammalian X-Chromosome action: inactivation limited in spread and in the region of origin. Science 14o, 976 (1963)

179. SEEGERS,W.H.: Enzyme Theory of Clotting. Fed.Proc. 23, 749 (1964)

18o. SEEGERS,W.H.: Basic enzymology of blood coagulation. Thrombos.Diathes.haemorrh. 14, 213 (1965)

181. SEEGERS,W.H.: Blood clotting enzymology. Academic Press, New York (1967), zit.nach BEGEMANN (197o)

182. SEELER,H.S.: Hemolysis due to anti-A and anti-B in factor VIII preparations. Arch.intern.Med. 13o, 1o1-1o4 (1972)

183. SHANBERGE,J.N., GORE,I.: Studies on the immunologic and physiologic activitics of antihemophilic factor (AHF). J.Lab.clin.Med. 5o, 954 (1957), zit.nach PIPER (1964)

184. SHINOWARA,G.Y., STUTMANN,L.J., WALTERS,M.I., RUTH,M.E., WALKER,E.J.: Hypercoagulability in acute Pancreatitis. Amer.J.Surg. 1o5, 714 (1963), zit.nach LIBRE (1968)

185. SISE,H.S., GAUTHIER,J., BECKER,R., BOLGER,J.: Blood coagulation factors in total body irradiation. Blood 18, 7o2 (1961)

186. SJØLIN,K.E.: Haemophilic deseases in Denmark. A classification on the clotting defects in 78 haemophilic families. Blackwell, Oxford (196o), zit.nach BEGEMANN (197o)

187. SOMMERLAD,G.: Geschichte der Hämophilie. Inaug.Diss., Leipzig (1927), zit.nach HECHT (1966)

188. SUSSLIN,A.: Sepher Haagudah, Elieser 264, Krakau 1571, zit.nach HECHT (1966)

189. SCHARRER,I.: Diskussionsbeitrag in "Haemophilia". Thrombos.Diathes.haemorrh.Suppl. 43, 61 (1971)

19o. SCHIFFMANN,S., RAPAPORT,S.I.: Increased F VIII-levels in suspected carriers of hemophilia A taking contraceptives by mouth. New Engl.J.Med. 275, 599 (1966), zit.nach GLUECK (1972)

191. SCHIMPF,K.: Diskussionsbeitrag in "Hämophilie", XI.Hamb. Symp. über Blutgerinnung. Thrombos.Diathes.haemorrh. Suppl. 37, S.49, Schattauer, Stuttgart (1969)

192. SCHLOESSMANN,H.: Neue Forschungsergebnisse über Hämophilie. Verh.dtsch.Ges.Chir., April 1924, zit.nach VELTKAMP (1968)

193. SCHLOESSMANN,H.: Die Hämophilie. Neue Dtsch.Chir. Bd.47, Enke, Stuttgart (193o), zit.nach HECHT (1966)

194. SCHMIDT,A.: Zur Blutlehre, Leipzig (1892) nach MORAWITZ (19o5), zit.nach BIGGS (1966)

195. SCHNEIDER,W.W., RODERMUND,O.-E., EGLI,H.: Das normale Thrombelastogramm. Thrombos.Diathes.haemorrh.

Bd.7, S.35-47 (1962)

196. STAPP,W.F., DEUTSCH,E.: The use of an artificial human substrate system in a quantitative one stage presumptive assay for factor IX. Proc.VIIIth Congr.Europ.Soc.Haemat. Vienna (1961)

197. STORB,R., MARCHIORO,Th.L., GRAHAM,T.C., WILLEMIN,M., HOUGIE,C., THOMAS,E.D.: Canine Hemophilia and Hemopoetic Grafting. Blood 4o, 234-238 (1972)

198. TALMUD babli: Sulzbacher Ausg.1757, Tractat Jebamoth, zit.nach HECHT (1966)

199. URSELMANN,R.: Das Verhalten der Blutgerinnungsfaktoren in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, unter besonderer Berücksichtigung der Faktoren VIII, IX, der Thrombozytenzahl, des Thrombelastogramms, des Antithrombins III sowie des Prothrombinverbrauchs. Inaug.Diss., Bonn (1972)

2oo. VELTKAMP,J.J., HEMKER,H.C., LOELIGER,E.A.: Detection of heterozygotes for Faktor VIII, IX and XII Deficiency. Thrombos.Diathes.haemorrh.Suppl. 17, 181 (1965)

2o1. VELTKAMP,J.J.: Diskussionsbeitrag. Thrombos.Diathes.haemorrh.Supp.17, 213 (1965)

2o2. VELTKAMP,J.J., DRION,E.E., LOELIGER,E.A.: Detection of the Carrier State in Hereditery Coagulation Disorders (I und II). Thrombos.Diathes.haemorrh. 19, 279-3o3 und 4o3-422 (1968)

2o3. WAALER,B.A.: A simple one - stage method for the assay of antihemophilic A factor, with a comment of the plasma level of this factor in hemophilie A. Scand.J.Lab.Clin.Invest. 11, 194 (1959)

2o4. WEAVER,R.A., PRICE,R.E., LANGDELL,R.D.: Antihemophilic factor in crosscirculated normal and hemophilic dogs. Amer.J.Physiol. 2o6, 335 (1964)

2o5. WEBSTER,W.P., ZUKOWSKI,C.F., HUTCHIN,P., REDDICK,R.L., MANDEL,S.R., PENICK,G.D.: Plasma Factor VIII-synthesis and control revealed by canine organ transplantation. Amer.J.Physiol. 22o, 1147 (1971)

2o6. WENZEL,E.: Diskussionsbeitrag in "Haemophilia". Thrombos. Diathes.haemorrh. 43, 61 (1971)

2o7. WILLEBRAND,von, E.A.: Hereditär pseudohämophili. Finska Läk.-Sällsk. Handl. 68, 87 (1926) zit.nach LANDBECK (1967)

2o8. WINCKELMANN,G.: Der Gerinnungsdefekt der Hämophilie A und B, aus: "Hämophilie". IX.Hamburger Symposion über Blutgerinnung. THIES,H.A., LANDBECK,G.(Hrsg.) S.7-16, Schattauer, Stuttgart - New York (1969

2o9. WINTROBE: Clinical Hematology. Lea + Ferbinger, S.935-951 (1967)

21o. WRIGHT,A.E.: On a method of determincing the condition of blood coagulability for clinical and experimental purposes and of the effect of the administration of calcium salts in haemophilia and actual or threatened haemorrhage. Brit.Med.J. 1893/2, 223, zit.nach MÜLLER-BERGHAUS (1971)

211. ZIMMERMANN,Th.S., RATNOFF,D.D., POWELL,A.E.: Immunologic Differentiation of classic Hemophilia (Factor VIII-Deficiency)and von Willebrand's Disease. J.clin.Invest. 5o, 244-254 (1971)a

212. ZIMMERMANN,Th.S., RATNOFF,D.D., POWELL,A.E.: Detection of Carriers of classic hemophilia using an immunologic assay for AHF (Factor VIII). J.clin. Invest. 5o, 255 (1971)b

Meinen aufrichtigen Dank möchte ich sagen:
Herrn Professor Dr.med. Hans EGLI für die Überlassung des Themas und die liebenswürdige Hilfe bei der Arbeit,
Herrn Privatdozent Dr.med. Heinz BEESER für seine zuvorkommende Beratung und Unterstützung,
Frau Dr.med. Ingrid GALL und den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau NASS, Frau ELO und Frau LÖHR für ihre Hilfe bei den Laboruntersuchungen,
Frau Henny RINGHOFF für ihre große Sorgfalt und Ausdauer beim Schreiben der Arbeit.

Lebenslauf

Am 9.12.1947 wurde ich als Sohn des jetzigen a.pl.Professors Dr. med. Kurt S t ü r m e r und seiner Ehefrau Carola, geb. Brocker, in Bonn geboren. Mein Vater ist Leitender Arzt der Geburtshilflich- Gynäkologischen Abteilung des St. Josefshospitals in Bonn-Beuel. Meine Konfession ist römisch-katholisch.

Nach vierjährigem Besuch der Grundschule in Bonn absolvierte ist seit Ostern 1958 die neun Klassen des altsprachlich-humanistischen Beethoven-Gymnasiums in Bonn und legte am 3.11.1966 dort die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1966/67 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Bonn. Am 26.3. 1968 bestand ich das Vorphysikum und am 18.7.1969 das Physikum.

Während des klinischen Studiums wurde ich ein Jahr lang Hochschulreferent und stellvertretender Vorsitzender des Allgemeinen Studentenausschusses sowie studentischer Vertreter im Kleinen Senat der Universität Bonn. Weiter war ich drei Jahre lang studentischer Vertreter in der Engeren Medizinischen Fakultät und im Großen Senat, zwei Jahre Mitglied des Studentenparlaments und 1972 Mitglied des Satzungskonvents der Universität Bonn.

Am 2.3.1973 bestand ich in Bonn das medizinische Staatsexamen mit der Note "sehr gut". Im Juli 1973 legte ich dann mit Erfolg das amerikanische Staatsexamen beim ECFMG in Bonn- Bad Godesberg ab.

Vom September bis Dezember 1973 war ich als Medizinalassistent bei Prof. EGLI am Institut für Experimentelle Hämatologie und Bluttransfusionswesen der Universität Bonn tätig, wo ich meine Promotion fertigstellen konnte. Anschließend arbeitete ich ein halbes Jahr in der Chirurgischen Abteilung des Heilig-Geist-Krankenhauses in Köln bei Dr. Graf von PLETTENBERG. Von August bis Dezember 1974 war ich Medizinalassistent auf der

Inneren Abteilung des Malteser-Krankenhauses in Bonn bei Prof. KESSLER.

Am 16.12.1974 erhielt ich meine Approbation als Arzt. Von Januar bis Juli 1975 war ich Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des Malteser-Krankenhauses Bonn bei Prof. KESSLER.

Am 6.6.1975 heiratete ich meine Frau Walburga, geb. Borgers, aus Bocholt.

Seit September 1975 bin ich Assistenzarzt an der Unfallchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Essen bei Prof. SCHMIT-NEUERBURG. Zur wissenschaftlichen Ausbildung arbeitete ich vom 1.11.1975 bis 31.1.1976 am Laboratorium für experimentelle Chirurgie in Davos/Schweiz bei Privatdozent Dr. PERREN.